UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences médicales

Année 1976 – Thèse n° 164

Utilisation du Clonazépam dans le traitement des céphalées en particulier vasculaires.

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le vendredi 28 mai 1976

par François TROQUEREAU

né le 5 février 1947 à Brazzaville (Congo)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. P.LOISEAU	Professeur	Président
M. J. JULIEN	Professeur	
M. J.DANGOUMAU	Agrégé	Juges
M. P.HENRY	Agrégé	

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire – BORDEAUX
Tél. (56) 91.12.59

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences médicales

Année 1976 – Thèse n° 164

Utilisation du Clonazépam dans le traitement des céphalées en particulier vasculaires.

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le vendredi 28 mai 1976

par François TROQUEREAU

né le 5 février 1947 à Brazzaville (Congo)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. P.LOISEAU	Professeur	Président
M. J. JULIEN	Professeur	Juges
M. J.DANGOUMAU	Agrégé	
M. P.HENRY	Agrégé	

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire – BORDEAUX
Tél. (56) 91.12.59

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A tous ceux

qui m'apportent

leur affection et leur amitié

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547314_0024

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur P. HENRY

Maître de Conférences agrégé de Neurologie
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service

Vous avez bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse et nous guider dans notre travail.
Soyez assuré de notre très vive reconnaissance.

Monsieur le Docteur J. DANGOUMAU

Maître de Conférences agrégé de Pharmacologie
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service

Monsieur le Professeur J. JULIEN

Professeur sans Chaire de Neurologie
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service

Vous avez bien voulu faire partie de notre jury.
Soyez assurés de notre vive gratitude et de notre reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. LOISEAU

Professeur de Neurologie
Médecin des Hôpitaux, Chef de Services

Vous nous avez fait l'honneur
de présider cette thèse.

Soyez assuré de notre profonde
reconnaissance.

UTILISATION DU CLONAZEPAM
DANS LE TRAITEMENT DES CEPHALEES
EN PARTICULIER VASCULAIRES

S O M M A I R E

	Pages
INTRODUCTION	5
PREMIERE PARTIE : LA MIGRAINE	7
I- DEFINITION	9
II- HISTORIQUE	11
III- LE DISPOSITIF SENSIBLE DE LA FACE ET DU CRANE	15
IV- DIAGNOSTIC DES CEPHALEES	17
A- Diagnostic positif	17
1) Interrogatoire du malade migraineux	17
2) Examen	19
3) Examens complémentaires	20
B- Classification des céphalées	20
1) Céphalées lésionnelles	21
2) Céphalées psychogènes	23
3) Céphalées vasculaires	25
V- ETUDE CLINIQUE	27
A- Caractères généraux	27
1) De la maladie migraineuse	27
2) De la crise	31
B- Les différentes formes de migraine	32
1) M. ophtalmique	32
2) M. commune	35
3) M. digestive	35
4) M. accompagnée	37
5) M. ophtalmoplégique	40
6) Céphalée histaminique de Horton	41
7) Autres formes cliniques	44
C- Aspects évolutifs de la maladie migraineuse	44

Pages

VI- ETIOPATHOGENIE 47

A- Le désordre biochimique 47
(Migraine : maladie vasculaire)

1) le mécanisme vasculaire 47
2) les facteurs humoraux 49

a) les catécholamines 49
b) les kinines 49
c) l'histamine 50
d) la sérotonine 51
e) autres facteurs déclenchants du mécanisme vasculo-humoral 54

B- Le terrain 56

1) les facteurs digestifs 56
2) les facteurs allergiques 58
3) les facteurs endocriniens 53
4) les facteurs psychiques 65
5) les facteurs météorologiques 67
6) autres facteurs étiologiques 69

VII- TRAITEMENT 71

A- Traitement de l'accès 72

B- Traitement de fond 74

C- Traitement du terrain migraineux 85

DEUXIEME PARTIE : LE CLONAZEPAM/RO.05.4023/ RIVOTRIL 91

I- PRESENTATION DU PRODUIT 92

II- CARACTERISTIQUES CHIMIQUES ET PHYSIQUES 92

III- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES .. 95

A- Propriétés pharmacologiques anti-convulsivantes 95

B- Propriétés pharmacologiques autres 98

IV- PHARMACOCINETIQUE ET METABOLISME 99

V- MODE D'ACTION 100

VI- RESULTATS CLINIQUES 102

A- *Indications* 103

1) l'état de mal 103
2) les différentes formes d'épilepsie 103

B- *Précautions d'emploi* 106

C- *Epuisement de l'effet anticonvulsivant* 106

D- *Propriétés anxiolytiques* 107

VII- TOLERANCE 108

VIII- POSOLOGIE 109

TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT DE QUELQUES CAS DE MALADES CEPHALALGIQUES (SURTOUT MIGRAINEUX) PAR LE CLONAZEPAM 111

I- MIGRAINE ET EPILEPSIE 112

II- LES QUELQUES TRAVAUX ENTREPRIS 117

III- MATERIEL D'ETUDE 123

A- *Choix des malades* 123

1) critères de choix 123

a) caractère empêchant des céphalalgies 123
b) inefficacité préalable des anti - migraineux classiques 124

2) Répartition des malades 126

a) selon le sexe 126
b) selon l'âge 126
c) selon les indications 126
d) selon l'état inter-critique 127
e) selon les antécédents 128

3) présentation globale 129

a) tableau I signalétique 130
b) tableau II nosologique 132

B- *Durée du traitement et surveillance* 134

1) durée du traitement 134

2) surveillance clinique 134

Pages

C- Posologies et traitements associés 136

1) posologies (tableau III) 136
2) traitements associés (tableau III) 139

IV- TOLERANCE 139

1- Les résultats (tableau IV) 140

2- Rapports entre tolérance et posologie (tableau V) 143

V- RESULTATS DE L'ENQUETE 144

A- Critères d'appréciation 144

B- Résultats globaux (tableau VI - tableau VII) 145

C- Résultats analytiques 148

D- Analyse des résultats 150

1) selon la durée du traitement 150
2) selon les associations médicamenteuses 151
3) selon la posologie 152
4) selon les indications 152
5) interprétation des résultats d'un point de vue étiopathogénique 154

CONCLUSION 159

BIBLIOGRAPHIE 163

I N T R O D U C T I O N

Le mal de tête, est certainement une des affections les plus répandues dans le monde. Heureusement banal èt sans aucun caractère de gravité dans presque tous les cas, il peut gêner le malade de façon plus ou moins intense, et ce régulièrement, ou, plus souvent, occasionnellement.

Mais, dans ce vaste domaine, il faut nettement distinguer les migraines parmi les céphalées ; les deux termes sont, en effet, souvent confondus par les malades et, quelquefois même, par les médecins.

Les médications qui constituent l'élément essentiel de l'arsenal thérapeutique n'ont pas une constante efficacité et présentent souvent des inconvénients, parfois des dangers.

Le médecin n'est donc pas toujours suffisamment armé devant la migraine et, malgré de nombreuses déceptions, puisque beaucoup de nouvelles molécules proposées ont fait fiasco, il reste à l'affût de tout nouveau traitement.

C'est pourquoi une nouvelle benzodiazépine : le clonazepam ou "RIVOTRIL" (du Laboratoire ROCHE), antiépileptique efficace et assez bien toléré, a pu être proposé dans le traitement de fond de la maladie migraineuse. Tout récemment, en effet, le clonazepam a été utilisé avec succès dans le traitement de la névralgie essentielle du trijumeau et dans quelques cas de migraines par des auteurs

Sud-Américains et Suisse (BERNALES et CRUZ, 1974 ; DUFRESNE, 1975 ; HEDRI, 1975). Sa formule : (chloro-2-phényl) - 5 nitro - 7 oxo 2 3-H benzo (f) diazépine 1,4 (I H) est très voisine de celle du diazépam. C'est un antiépileptique "polyvalent", très actif dans l'état de mal, il est aussi indiqué dans toutes les autres formes.

Notre travail a pour objet : l'utilisation de ce produit sur un lot de 42 malades :

- 29 migraines,
- 6 céphalées psychogènes ayant une symptomatologie vasculaire plus ou moins prononcée,
- 2 céphalées lésionnelles à symptomatologie migraineuse,
- nous avons ajouté à ces 37 cas, 5 cas de névralgies cranio-faciales.

Ces malades ont été suivis au Centre Jean Abadie (Bordeaux) pendant une période de 2 à 14 mois.

Nous avons d'abord tenté :

- de faire le point "actuel" sur les migraines, puis rappelé :
- les propriétés et les indications du clonazepam (Rivotril),

avant d'exposer :

- le protocole thérapeutique et les résultats de l'enquête.

PREMIERE PARTIE : LE MIGRAINE

Après la définition et un bref rappel historique, nous allons étudier successivement les structures sensibles de la tête, le diagnostic et la classification des céphalées, puis la clinique, l'étiopathogénie et le traitement des migraines.

° ° °

I- DEFINITION

- Difficile : la définition de la migraine ne peut être avant tout que clinique, l'étiopathogénie de la migraine restant encore imparfaitement connue.

- La difficulté réside dans le choix des symptômes, la plupart des auteurs s'accordent cependant a retenir comme essentiels les critères suivants :

  . la notion d'hémicranies pulsatiles,
  . l'intermittence des accès paroxystiques : (entre lesquels le malade ne souffre pas),
  . les phénomènes prodromiques et d'accompagnement,
  . l'élément familial.

- Parmi toutes celles qui ont été proposées, la définition adoptée par le Groupement de Recherche de la Fédération Mondiale de Neurologie semble la plus communément admise : la migraine "est un désordre familial caractérisé par des attaques répétées de céphalées largement variables en intensité, fréquence et durée. Ces attaques étant généralement unilatérales et habituellement associées à de l'anorexie, des nausées, des vomissements. Dans quelques cas, elles sont précédées, accompagnées ou suivies par des perturbations neurologiques ou des troubles de l'humeur".

°.°

II - HISTORIQUE (SEGUR, 1959)

Connue sous l'antiquité grecque, la migraine n'est cependant pas isolée, par Hippocrate, des autres céphalées.

C'est, en effet, Arétée de Cappadoce, médecin de la secte des Eclectiques, qui l'individualise nettement au premier siècle de notre ère. Il en souligne surtout l'intermittence et le siège.

Quelques années plus tard, Galien consacre le terme d'hémicranie. Il émet aussi une hypothèse pathogénique : la théorie des humeurs peccantes.

Après lui, Coelius Aurelius reprend la description d'Arétée et l'enrichit de données étiologiques (G.A. Ségur 1959).

Au Moyen-Age, les auteurs reproduisent les différents travaux des Anciens, et il faut attendre la Renaissance pour constater quelques progrès.

Jean FERNEL, médecin d'Henri II, tente de classer les maux de tête et, "dans sa théorie pathogénique, la bile vient prendre la place des liquides et vapeurs irritantes " (Ségur 1959). Jess LOMN, son élève, met en évidence les signes vasculaires : "pulsations véhémentes des artères des tempes".

Au XVIIème siècle, Charles LEPOIS contribue par ses travaux à faire de la migraine "le mal des beaux esprits".

Au XVIIIème siècle, en 1723, VATER et HEINICKE décrivent, pour la première fois, la migraine ophtalmique.

Dès 1724, ANHALT et WEPFER pressentent le rôle important des perturbations vasomotrices et des altérations vasculaires dans le mécanisme de la crise migraineuse.

En 1778, TISSOT révèle le caractère héréditaire de l'affection.

Au XIXème siècle, les progrès seront considérables, surtout en ce qui concerne la description clinique de la maladie.

Après une période de désintérêt correspondant au premier tiers du siècle, on note une floraison de travaux souvent animés par les cliniciens les plus prestigieux.

La migraine est alors bien individualisée, mais la confusion subsiste avec les névralgies (faciales ou autres). BOUILLAUD sera l'un des premiers à émettre des doutes quant au rattachement de la migraine à ces dernières.

En 1835, PIORRY décrit le scotome scintillant et parle le premier de migraine accompagnée.

En 1837, LABARRAQUE publie une importante monographie sur la céphalalgie et la migraine.

En 1849, Marshal HALL, s'attachant surtout au caractère paroxystique de l'affection, veut rattacher la migraine à l'épilepsie. C'est le point de départ d'une longue controverse qui ne se dissipe qu'actuellement grâce aux travaux modernes des électroencéphalographistes.

Dans la deuxième moitié du XIXème siècle, l'étude clinique de la migraine atteint la perfection.

TROUSSEAU et CHARCOT redécrivent magistralement la crise.

LASEGUE, migraineux lui-même, comme l'était le maître de la Salpétrière, analyse les caractères subjectifs de la douleur.

LIVEING, dans sa monographie de 1873, distingue les principales formes cliniques de la maladie.

GALEZOWSKI (1878) et FERE (1881) consacrent tous deux un important travail à la migraine ophtalmique.

Des très nombreux travaux de cette époque, - nous n'avons rappelé que quelques uns des plus importants, - se dégage déjà la mise en évidence des facteurs déclenchants de l'accès migraineux et, de manière beaucoup plus exhaustive, celle des facteurs étiologiques de la maladie migraineuse.

Après cette période clinique, vient, avec le XXème siècle, l'exploration physiopathologique.

Déjà, en 1860, DU BOIS RAYMOND évoquait la possibilité d'une vasoconstriction hémicranienne.

FLATAU, en 1912, réétudie la question.

DEBRE, qui consacre en 1925 une importante étude aux migraines de l'enfant, puis PASTEUR-VALERY-RADOT, ALAJOUANINE, BRAMWELL, THUREL, pour ne citer que les principaux, contribuent à élaborer une théorie étiopathogénique que les travaux de WOLFF ne tarderont pas à vérifier.

En effet, vers les années 1930, WOLFF et son école démontrent le rôle important, dans la genèse des accès, de la distension des vaisseaux faisant suite à la vasoconstriction initiale.

En 1950, ils découvrent qu'en plus de la vasodilatation, se produit un oedème périvasculaire dans lequel ils isolent un médiateur chimique responsable, selon eux, de la douleur et de l'inflammation. La connaissance de la maladie migraineuse entre ainsi dans une ère moderne : l'ère biochimique. Sous l'impulsion des auteurs anglo-saxons et européens, et notamment de SICUTERI, une meilleure compréhension des problèmes étio-pathogéniques permet alors, une approche thérapeutique nouvelle de la maladie.

° ° °

III - LE DISPOSITIF SENSIBLE DE LA FACE ET DU CRANE

Les structures algo-sensibles de la face sont :

- les téguments,
- les muqueuses tapissant la cavité buccale, le naso-pharynx, les sinus de la face, le conduit auditif externe (C.A.E.),
- les dents,
- l'oreille moyenne, le globe oculaire.

Au niveau du crâne, les structures algo-sensibles sont celles qui vont répondre à une stimulation par une douleur. La sensation est une douleur projetée en surface sur la moitié du crâne.

Au cours d'interventions chirurgicales exo - ou endo-crâniennes, ces diverses formations ont été répertoriées. Il s'agit :

- du scalp,
- du tissu cellulaire sous-cutané, du périoste, des muscles et des artères de la voûte crânienne,
- des méninges duremériennes de la base,
- des artères méningées et de la dure-mère qui les entoure,
- des sinus veineux de la convexité et de la base,
- des veines afférentes à ces dernières,
- des gros troncs artériels cérébraux, de leurs collatérales sur quelques centimètres,
- enfin, des nerfs craniens sensitifs : trijumeaux, glosso-pharyngiens, pneumo-gastriques et les trois premières racines cervicales.

L'encéphale est, par contre, insensible à la douleur. Il est "analgique", de même que la majeure partie des méninges. Cela ne veut pas dire pour autant qu'il est insensible (QUARTI et RENAUD, 1972).

Des stimulations corticales vont provoquer des sensations. Ceci a été prouvé par les neuro-chirurgiens à une époque où des interventions ont pu être pratiquées sans anesthésie ; le malade décrivant ce qu'il ressentait sans jamais se plaindre de douleur, alors même que le bistouri envoyait des décharges dans tout ou partie du cortex.

Les stimulations portant sur ces formations crâniennes sensibles à la douleur peuvent être très variables : tractions, inflammation, dilatation, pression .... C'est ce qui se produit lors de différents processus pathologiques : néo-formations expansives intra-crâniennes, hydrocéphalies, méningites, hémorragies....

Mais dans le cas particulier de la migraine, c'est la distension des vaisseaux qui est en partie responsable de l'hémicranie.

La douleur est projetée en surface, sur la moitié ou les deux-tiers antérieurs du crâne, quand les formations intra-crâniennes algo-sensibles stimulées ont un siège supra-tentoriel ; alors qu'un stimulus exercé sous la tente du cervelet provoque une douleur de siège postérieur, projetée en surface sur la moitié ou le tiers postérieur de la région occipitale.

Dans le premier cas, qui est le plus fréquent, la voie afférente est le trijumeau (c'est la voie principale de la sensibilité algésique de toute l'extrémité céphalique). Dans le second cas, le glosso-pharyngien, le pneumo-gastrique et les trois premières racines cervicales constituent la voie sensitive afférente.

Mais, des douleurs projetées sur ces mêmes territoires peuvent prendre naissance dans le territoire exo-crânien du ou des nerfs correspondants : cavité orbitaire, sinus frontal, artère temporale superficielle, articulation temporo-maxillaire pour le trijumeau, - région mastoïdienne, oreille moyenne, muscles cervicaux, articulation vertébrale, artères occipitale et vertébrale pour les trois premières racines cervicales, le pneumo-gastrique et le glosso-pharyngien.

Que cette douleur naisse à partir d'une lésion endo- ou exo-crânienne, elle va donc se projeter sur tout le territoire du nerf afférent correspondant au siège de l'affection.

Le mécanisme exact de cette douleur rapportée n'est pas encore parfaitement connu.

IV - LE DIAGNOSTIC DES CEPHALEES

A- Diagnostic positif des céphalées.

1) L'interrogatoire du malade migraineux (RICOU, 1973) :

L'interrogatoire est capital et va permettre à lui seul, dans la plupart des cas, de faire le diagnostic de la céphalée.

Mené avec précision et méthode, il doit être minutieux, patient, suffisamment prolongé, et jamais suggestif ou directif.

Il faudra :

- tout d'abord éliminer ce qui n'est pas céphalalgie à proprement parler ; "les têtes qui tournent, les malaises vagues, indéfinissables ....",
- puis écarter les douleurs qui n'entrent pas dans le cadre des céphalées vasculaires, c'est-à-dire celles que l'on peut appeler "lésionnelles" et les céphalées "psychogènes" (ou encore "tensives").

L'anamnèse passe par différentes étapes et précisera selon un ordre qui peut être variable suivant les malades : les antécédents, le mode évolutif de la maladie migraineuse, les caractères propres de l'accès, les traitements antérieurement suivis.

a) Antécédents familiaux :

L'enquête s'attache à rechercher l'existence de migraine dans la fratrie, chez les parents, les descendants. Mais elle recherche aussi la notion d'un terrain familial : allergique, lithiasique, biliaire, goutteux ou endocrinien.

b) Antécédents personnels :

Préciser tout d'abord les antécédents médicaux (digestifs, endocriniens, allergiques...), chirurgicaux (biliaires en particulier), enfin gynécologiques. Plus particulièrement, rechercher un traumatisme, ou des douleurs abdominales de l'enfance (véritables équivalents migraineux), des vomissements périodiques, ou une insuffisance hépatique (ictère par hépatite).

c) Mode évolutif :

L'interrogatoire précisera les points suivants :

- l'âge d'apparition : céphalées anciennes ou récentes,
- la fréquence : régulière ou irrégulière dans la journée, la semaine, le mois, l'année.
- le type d'évolution : permanence des troubles, évolution par accès ou intermittence, avec ou sans tendance à l'amélioration,
- le retentissement sur l'activité quotidienne (professionnelle).

Inversement, on recherchera l'influence de la profession sur la maladie, les facteurs influençant son évolution (climatiques, géographiques, psychologiques...).

d) Caractères de l'accès :

. la localisation (uni ou bilatérale, hémicrâne, ou totalité du scalp, droite ou gauche, frontale, orbitaire, occipitale, temporale, fronto-orbitaire ...).

. la fixité du siège et (ou) les éventuelles irradiations.

. l'intensité (jugée surtout par l'insomnie, l'impossibilité de travailler, la difficulté d'attention, ...).

. le type de la douleur (pulsatile, battante, sourde, continue ...).

. la durée.

. les prodromes (oculaires, digestifs, psychiques, neurologiques, généraux ...).

. l'horaire.

- la durée de la phase prodromique.
- les facteurs déclenchants de la crise (alimentaires, psychologiques, iatrogènes, généraux, climatiques, endocriniens, sédentarité, confinement ...).
- les facteurs qui accompagnent la crise, à savoir :
  - les troubles végétatifs (nausées, vomissements, diarrhées, bradycardies, pâleurs, rougeurs...),
  - les modifications vaso-motrices de la face (larmoiement, rhinorrhée ou obstruction nasale ...),
  - les phénomènes neurologiques (hyperesthésies, troubles du langage),
  - les phénomènes visuels (scotome scintillant, photophobie, hémianopsie ...),
  - la polyurie, l'oligurie ...
- les facteurs influençant le déroulement de l'accès, soit en soulageant le malade (polyurie libératrice, vomissements, ... repos, jeûne ...), soit en aggravant l'accès (bruit, lumière, ... alimentation, activité).

e) Traitements antérieurement suivis : qu'ils soient médicamenteux ou autres. Noter la durée, la posologie, les différents effets.

2) L'examen :

Il est centré sur l'examen neurologique, à la recherche de signes de localisation.

Il comprend aussi l'examen du crâne, de la face, des différents appareils.

Il faut également apprécier l'état psychologique et la personnalité du sujet. On en tirera des arguments sur l'éventuelle origine psychique des troubles ou sur leur organicité. Sans oublier qu'une organisation névrotique de la personnalité peut exister en même temps qu'une véritable lésion organique.

3) Les examens complémentaires :

Certains sont faciles à mettre en oeuvre ; électro-encéphalogramme, (E.E.G.), fond d'oeil, radiographies du crâne, examens biologiques simples (viscosité sanguine, urée, glycémie, numération formule sanguine). Nous reviendrons sur ce problème, et en particulier sur celui de l'artériographie cérébrale qui peut parfois être indiquée, notamment dans les rares cas de migraine ophtalmoplégique.

Mais, dans la plupart des cas, c'est essentiellement grâce à l'interrogatoire que le diagnostic sera fait.

B- Classification des céphalées.

Le mal de tête est une sensation complexe qui, du fait de sa dimension psychologique, se différencie nettement des autres douleurs somatiques.

On réserve le terme de céphalées aux seules douleurs ressenties au niveau de la voûte crânienne, et on parle d'algies faciales pour désigner celles qui siègent au niveau de la face.

Ces dernières sont, avant tout, des névralgies :

- névralgie du trijumeau ou maladie de Trousseau dont la symptomatologie est bien connue (paroxysmes fulgurants, zône gachette, âge tardif de survenue, traitement spécifique ...).
- à côté de cette névralgie essentielle, les névralgies symptomatiques du trijumeau reconnaissent de multiples causes (du neurinome de l'acoustique jusqu'à la sarcoïdose en passant par la sclérose en plaques, la syringobulbie...).
- beaucoup plus rares sont les névralgies du glossopharyngien ou géniculées.

Les algies vasculaires de la face, dont la forme primitive est le "cluster headache", sont assimilables aux migraines et étudiées avec elles. Les formes secondaires sont nombreuses ; névralgie de Sluder, de Charlin...

Les algies faciales symptomatiques rentrent dans le cadre des céphalées lésionnelles, (classification des céphalées). En effet, le processus pathologique local peut aussi bien aboutir à une douleur du massif facial ou/et à une céphalée.

Une mention particulière peut être faite à la névralgie sous-orbitaire, relativement fréquente et souvent méconnue (**HENRY, MICHELET, LOISEAU, ARNE**, 1972).

Enfin, les psychiatres (**MOUREN, TATOSSIAN** et **SOUBEYRAND**, 1972) ont décrit des algies faciales psychogènes qui entreraient dans le cadre des syndromes hystériques de conversion.

Classification :

On distingue :

- Les migraines ou céphalées vasculaires qui représentent 30 % et même plus des céphalées. Parmi elles on range la céphalée histaminique de Horton, leur "cousine germaine", identique sur les plans clinique, physiopathologique et thérapeutique.
- Les céphalées psychogènes qui représentent à elles seules plus de la moitié des cas.
- Il ne reste donc plus que 10 à 15 % de céphalées "lésionnelles" ou "symptomatiques".

1) Les céphalées lésionnelles :

Le fameux spectre de la tumeur cérébrale planant toujours dans cette recherche diagnostique, il faut donc distinguer d'abord :

a) les céphalées de l'hypertension intracranienne avec leur cortège de signes si caractéristiques.

b) viennent ensuite, les céphalées des affections méningées (méningites, hémorragies méningées, réactions méningées après ponction lombaire) dans lesquelles domine le caractère aigu.

c) les céphalées des insuffisances vasculaires cérébrales.

d) les céphalées post-traumatiques parmi lesquelles il convient de différencier :

- celles qui surviennent immédiatement après le traumatisme (hémorragie méningée après un intervalle de quelques heures, hématome extra-dural),
- celles qui apparaissent précocement (contusion, oedème cérébral, fracture avec perte de liquide céphalo-rachidien, hématome sous-dural),
- celles qui ne se voient que plus tardivement, et il faut craindre alors l'hématome sous-dural tardif, l'hydrocéphalie, une perte de liquide céphalo-rachidien,
- les céphalées post-traumatiques où l'élément vasculaire prédomine (forme clinique des migraines),
- les céphalées post-traumatiques accompagnées d'une "dislocation vertébrale" avec trouble disco-vertébral et surtout musculaire,
- enfin, les céphalées post-lésionnelles qui n'ont qu'une origine psychique : le syndrome subjectif post-traumatique. La personnalité antérieure du sujet, son insertion socio-profe.sionnelle jouent alors un rôle prépondérant. A la faveur de l'accident, "le psychisme fragile" se "décompense", provoquant ainsi la céphalée dont le meilleur traitement est la prévention, par une prise en charge, dès l'hospitalisation.

e) les céphalées des spécialistes d'origine O.R.L. (sinusites, otites ...), ophtalmologique (glaucome, troubles de réfraction, kératite ...), stomatologique (affections dentaires, arthrose de l'articulation temporo-maxil-

laire, syndrome de Costen...), rhumatologique (les atteintes du rachis cervical supérieur, inférieur et moyen). Cette céphalée est en rapport soit avec un mal de Pott cervical, soit avec un traumatisme, soit avec un simple trouble de la statique vertébrale.

f) les céphalées systémiques : de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance respiratoire chronique, ou secondaires à une intoxication oxy-carbonée, au surmenage ou encore accompagnant un syndrome infectieux. Il peut s'agir aussi de certaines affections digestives, d'une anémie, d'une polyglobulie, d'une hypotension artérielle.

On peut aussi ranger dans cette rubrique les céphalées de la maladie de Paget, les algies craniennes zonateuses et post-zostériennes, enfin, et pour mémoire, les céphalées de la syphilis secondaire et de la paralysie générale.

g) l'artérite temporale de Horton (ou gigantocellulaire). Elle est bilatérale et survient chez le vieillard. L'artère rouge, violacée ne bat plus, l'état général est altéré, le diagnostic est affirmé par la biopsie de l'artère enflammée et par l'efficacité de la corticothérapie

2) Les céphalées psychogènes :

Les caractères de la céphalée tensive (tension psychique) sont tout d'abord variables d'un malade à l'autre, et d'un interrogatoire à l'autre.

La céphalée, la plupart du temps, est presque continue et sur ce fond douloureux permanent, apparaissent des paroxysmes souvent rythmés par les contrariétés, les ennuis de la vie quotidienne.

Ces céphalées "tensionnelles" surviennent souvent chez des sujets jeunes et de sexe féminin.

Le siège reste très variable : vertex, nuque (syndrome d'Atlas) céphalée en casque,... le type volontiers changeant d'un jour à l'autre. Le malade n'est pas avare de qualificatifs : il parle de lourdeur, de gonflement, d'écoulement, de paresthésies diverses... La douleur qui est souvent plus importante le matin et qui s'estompe dans la journée, peut être majorée par l'attention, l'effort, mais elle est dans presque tous les cas bien ou relativement bien supportée.

Les céphalées de tension musculaire à majoration psycho-affective font partie de ce groupe. Elles résultent de la mise en tension des muscles de la nuque (syndrome d'Atlas). Nous avons déjà évoqué les algies rhumatismales dues à un même trouble de la statique vertébrale, mais ici la cause est disproportionnée par rapport aux effets qu'elle entraîne.

L'évolution elle non plus n'est pas systématisée, et les signes d'accompagnement sont multiples. Signes d'hypochondrie ou de névrose d'angoisse, signes d'hystérie ou de dépression vraie. Ailleurs ce sera simplement une insomnie, une constipation rebelle, une lombodorsalgie vague. Il faut donc étudier avec attention le terrain (plus souvent névrotique que psychotique), et le désordre psycho-affectif constamment retrouvé, et, le plus souvent évident.

Si l'éventail thérapeutique est large, les résultats obtenus sont rarement satisfaisants.

La psychothérapie utilisée avec prudence est indiquée quand il existe une personnalité névrotique structurée (obsessionnelle ou hystérique).

La relaxation faite par des psychiatres va aider le patient à avoir une meilleure maîtrise de son système neuro-musculaire. Un lien va s'établir entre le malade et le thérapeute, la relaxation en sera le support.

Massages et physiothérapie sont aussi très utiles.

Enfin les drogues qui peuvent être employées ici sont très diverses.

Signalons d'emblée qu'il ne faut jamais prescrire de neuroleptiques même à faibles doses.

Pour ce qui est des anti-dépresseurs les malades réagissent mieux à l'amitriptyline (Laroxyl) et aux thymoanaleptiques sédatifs qu'aux dérivés tricycliques purs. Le méprobamate (Equanil, procalmadiol) donne de bons résultats.

Enfin les anxiolytiques de la série des benzodiazépines peuvent être largement utilisés. Sédatifs à action relaxante musculaire, il faut citer le diazépam (Valium), le clorazépam (Tranxène), l'oxazépam (Séresta), le médazépam (Nobrium), le chlordiazépoxide (Librium).

Dans cette même série, le clonazépam (Rivotril) grâce à ces mêmes propriétés sédatives trouve peut-être ici une indication (c'est du moins ce qui ressort des résultats de notre enquête).

3) Céphalées vasculaires :

Le troisième volet de ce classement est représenté pour 1/3, comme nous l'avons vu, par les migraines dont nous étudions maintenant les caractères cliniques.

°°°

V - ETUDE CLINIQUE

A- Caractères généraux

1) de la maladie migraineuse

Quatre facteurs essentiels sont à considérer : la fréquence, le sexe, l'âge d'apparition et l'hérédité.

. La fréquence des migraines ne peut être appréciée qu'à partir de l'âge scolaire. Elle est chiffrée de façon variable selon le mode de recrutement des malades : (consultation de médecin généraliste, de spécialistes, endocrinologues, gastroentérologues, neurologues et plus particulièrement spécialistes des céphalées).

D'après les nombreuses statistiques on peut l'évaluer globalement : pour une population donnée environ 5 à 10 % des sujets sont atteints de céphalée migraineuse. Nous avons vu la fréquence par rapport aux autres céphalées : les migraines représentant environ les 1/3.

L'incidence de la maladie semble augmenter.

Pour certains la migraine pourrait varier de fréquence selon les pays, les régions.

C'est ainsi qu'une étude épidémiologique a été menée en Grande-Bretagne dans la Rhonddavalley en 1970, (Dictionnaire de la migraine : D.M., 1969 ; Pluvinage, 1974) et "l'incidence de la migraine a été estimée à 19 % contre 4 à 7 % dans le reste du monde". L'étude portait sur 2933 femmes âgées de 20 à 64 ans : 1 sur 5 était migraineuse.

Pluvinage (D.M., 1969) estime que seulement 15 % des sujets n'ont jamais souffert de céphalée vasculaire.

L'affection prédomine nettement chez la femme. 3 % des garçons pour 5,4 % de filles dans une tranche d'âge de 10 à 12 ans, avec une augmentation à 6,4 % pour les filles dans la tranche d'âge supérieure (de 13 à 15 ans). Ces chiffres sont rapportés par Bille d'Uppsala (citée par CARRON et GUERRIER, 1970). Son étude portait sur 9000 enfants migraineux.

La fréquence féminine, qui est déjà plus grande dans l'enfance, augmente à partir de la puberté, la proportion devenant sensiblement la même que chez l'adulte, à savoir : 2 femmes pour 1 homme.

. Age d'apparition : pour Pluvinage (D.M. 1969) 60 % des crises apparaissent avant 20 ans et les premiers accès sont exceptionnels après 40 ans.

Le début remonte donc le plus souvent à l'enfance et la symptomatologie y est différente. Les douleurs abdominales, les vomissements répétés ou périodiques, "crise d'acétone", sans cause apparente, la maladie des transports sont autant "d'équivalents migraineux". Ce n'est qu'au moment de la puberté ou dans l'adolescence que les crises deviendront plus typiques.

. Hérédité de la migraine :

Il s'agit à coup sûr d'une maladie familiale. Les antécédents familiaux retrouvés dans 50 % (Pluvinage 1969) à 85 % ou 90 % des cas (WOLFF 1963) (D.M. 1969) constituent un élément capital du diagnostic.

La variabilité des chiffres s'explique par les nombreuses causes d'erreurs dans l'interprétation des faits. Erreurs par excès : l'ascendant céphalagique psychogène qui devient un migraineux, ou erreurs par défaut : "les crises de foie" du grand-père qui sont passées sous silence. Les résultats de ces enquêtes épidémiologiques sont donc faussées par le caractère subjectif et le trop grand nombre de critères de diagnostic.

Il n'en reste pas moins qu'une fois sur deux au moins l'élément familial existe.

Mais quittons le domaine des certitudes.

Peut-on parler pour le migraineux d'une transmission génétique selon les lois classiques de l'hérédité ?

On peut presque répondre par l'affirmative. La plupart des auteurs pensent à l'éventualité d'un caractère génétique transmissible (anomalie biochimique ?) et de nombreux faits cliniques et épidémiologiques nous le confirment : âge précoce de survenue, antécédents familiaux une fois sur deux, études généalogiques et génétiques, en particulier celles de GOODELL (1967) et WOLFF (1963) sur 119 familles (VERMEIL et BOIS, 1970). Ces deux auteurs mentionnent une incidence familiale accrue selon le nombre de parents atteints de migraine (69,2 % de migraineux si les 2 parents sont aussi migraineux, et 44,2 % si un seul des parents l'est).

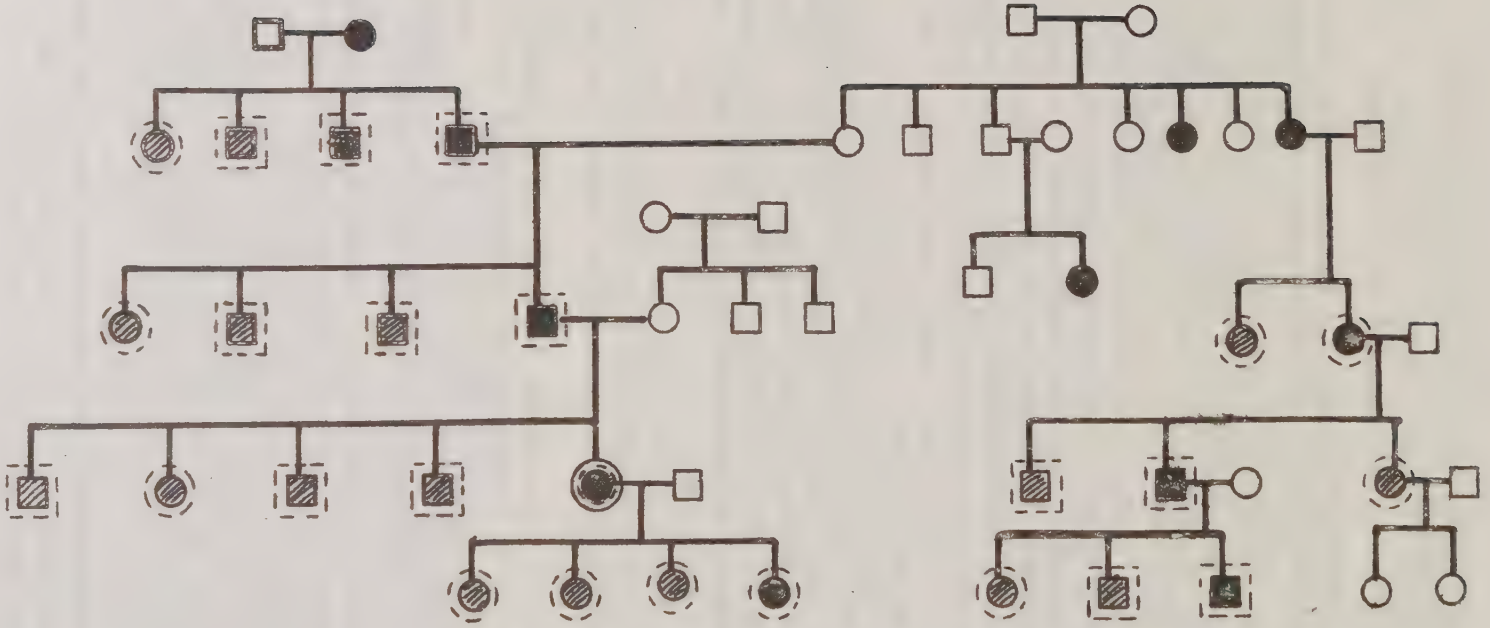
La transmission se ferait selon un mode dominant autosomique pour certains, recessif autosomique pour d'autres ou selon les deux (VERMEIL et BOIS, 1970). Les arguments évoqués ne sont pas toujours convainquants, ils sont même parfois contradictoires.

Arbre généalogique d'une migraine avec des cas de migraines dans 4 à 5 générations (d'après WOLFF H.G., 1963).

Les sujets dont un des parents est migraineux (en pointillé) sont au nombre de 25, parmi eux 8 sont atteints de céphalée vasculaire et 17 ne le sont pas. Ce qui fait 1/3 (≈ 8/25) de migraineux au lieu de 50 % attendus dans le cas d'une transmission selon un mode dominant.

A l'opposé si le mode de transmission est récessif et autosomique, les pourcentages attendus dans le cas où les deux parents sont porteurs de céphalées vasculaires et homozygotes, et dans le cas où le père et la mère sont hétérozygotes et non migraineux, devraient être respectivement 100 % et 25 %. Or ces pourcentages ne sont pas retrouvés. On invoque alors la pénétrance incomplète du gène.

Des éléments étiologiques pourraient être héréditaires selon certains : l'allergie par exemple, qui figure souvent parmi les antécédents familiaux du malade, là encore les avis sont partagés.



Arbre généalogique d'une migraineuse avec des cas de migraine
dans 4 à 5 générations
(d'après WOLFF H.G., 1963)

2) Caractères généraux de la crise :

Les migraines évoluent par poussées, et c'est ce caractère intermittent qui est le plus évocateur.

La crise se déroule classiquement en 3 phases :

- Une phase de vasoconstriction dans le territoire de la carotide externe, correspondant aux prodromes.
- Une phase de vasodilatation.
- Et une phase d'oedème.

Ces deux dernières phases correspondant à la période douloureuse de l'accès.

Ceci a été bien établi depuis plus de 25 ans, grâce aux travaux de WOLFF (1963) (1948).

WOLFF (1948-1963) fait l'inventaire des zones sensibles intra-crâniennes (interventions neuro-chirurgicales sur des malades conscients et stimulation de ces différentes zones). Il crée expérimentalement une vasodilatation de différentes branches de la carotide externe, et il obtient une douleur semblable à celle observée dans la migraine. Hyperpulsatilité et céphalée apparaissent conjointement et sont supprimées par l'administration d'une drogue vasoconstrictive (Ergotamine) ou par compression mécanique des carotides. Il démontre ensuite en 1950, qu'en plus de la vasodilatation se produit dans cette région, un oedème inflammatoire périvasculaire, et une diminution du seuil de sensibilité algésique. Il met en évidence dans le liquide interstitiel, un principe pharmacologique doué d'une forte action vasodilatatrice, et responsable, selon lui, de l'oedème et de l'hyperesthésie. Il l'appelle la Neurokinine.

La phase prodromique dure en moyenne de 24 à 48 heures, elle est faite de signes lointains (troubles digestifs, du sommeil, de l'humeur ...) et de prodromes plus rapprochés, 2 à 3 heures avant l'accès, certains 15 ou 20 minutes avant (scotome scintillant).

Ces signes prémonitoires sont variables d'un malade à l'autre mais constants pour un même malade, de même les symptômes de la phase douloureuse.

La phase vasoconstrictive se termine et apparaît alors la douleur : battante, pulsatile, caractérisée par son siège à point de départ fronto-orbitaire et irradiant au niveau d'un hémicrâne.

Accompagnant la douleur, il existe de nombreux signes : digestifs, psychiques, oculaires, urinaires ....

L'accès va durer 6 à 12 heures le plus souvent, parfois 1 à 2 jours. Typiquement il commence le matin et se termine le soir avec un maximum en milieu de journée.

Les facteurs déclenchants (digestifs, allergiques, endocriniens, psychiques ...) seront repris avec l'étude du terrain migraineux.

Très rarement les crises peuvent devenir subintrantes, les accès se répétant pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines.

Dans ce cas des troubles moteurs ou phasiques sont souvent associés à cet "état de mal". Et il faut se méfier dans ces formes rebelles d'éventuelles hémorragies méningées dont le diagnostic clinique n'est pas toujours facile, ou d'une malformation vasculaire cérébrale. (D.M. 1969).

B- *Les différentes formes de migraines (Ad Hoc Committee on classification of Headache, 1962).*

1) La migraine ophtalmique (type de description) :

Tous les auteurs la considèrent comme la plus typique et la plus pure des céphalées vasculaires. C'est la "classic migraine" des anglo-saxons. Sa fréquence est grande, c'est aussi la plus facile à reconnaître.

La veille ou l'avant-veille le sujet ne se sent pas bien ; parfois il ressent une impression de plénitude gastrique, de ballonnement intestinal. Son appétit diminue ou au contraire augmente. Une constipation s'installe plus souvent qu'une diarrhée, avec parfois une soif intense.

A côté des ces manifestations digestives peut exister une somnolence ou, à l'inverse, une insomnie. La tonalité de l'humeur varie dans un sens ou dans l'autre, abaissée vers le pôle dépressif avec irritabilité, manque d'entrain ; ou bien augmentée avec euphorie, agitation.

Parfois une oligurie, ou une polyurie, est signalée. Cependant ces signes évocateurs doivent être recherchés par le médecin, car le malade n'y a pas toujours prêté attention.

Quelques heures avant l'accès le malaise général se précise. Puis marquant la première phase critique apparaissent les troubles visuels. C'est à ce moment que le malade qui connaît bien le déroulement de sa crise s'étend, au calme, dans le noir, avec une compresse sur le front.

. Le scotome scintillant : c'est le plus caractéristique de ces troubles, et on doit à Charcot une de ses plus belles descriptions.

Des points brillants ou une tache punctiforme, apparaissent dans un hémichamp visuel ou des deux côtés. La tâche qui se déplace avec le regard augmente de taille et dessine bientôt un "scotome en croissant". Un tracé polygonal (aspect en fortifications à la Vauban) lumineux coloré en jaune, en rouge ou en vert, enmarque les limites, avec à l'intérieur, des "fumées", des bouillonnements, des "vapeurs" plus ou moins opaques qui "se rapprochent, s'éloigent avec des mouvements précipités".

Le scotome est "aveugle". Au début il gêne simplement la vision puis il atteint tout ou partie importante du champ, et, alors que les manifestations lumineuses s'atténuent, il peut être suivi (ou non) d'un trouble déficitaire anopsique. (CHARCOT, cité dans la thèse de SEGUR 1959).

. Hémianopsie (ou quadranopsie) peuvent cependant apparaître d'emblée sans le scintillement préalable. L'amaurose est tout à fait exceptionnelle.

A côté de ces troubles visuels, qui le plus souvent existent seuls, des manifestations prodromiques

sensitives, motrices ou phasiques peuvent survenir : elles seront décrites de manière plus spécifiques avec les migraines accompagnées.

Le scotome, très pénible, dure 10 à 30 minutes en moyenne, s'estompe et disparaît bientôt pour laisser place à une douleur intolérable : véritable sensation de broiement, d'éclatement de la tête, rythmée par le pouls du patient. Il s'agit d'une sensation permanente sur laquelle viennent se greffer des paroxysmes provoqués par les mouvements, le bruit, la lumière (la tension oculaire est parfois exacerbée par les mouvements des yeux).

L'hémicranie qui siège souvent du côté opposé à celui du scotome, atteint son maximum au bout d'une heure ou deux. Surviennent alors des impression vertigineuses, des nausées qui peuvent entrainer des vomissements alimentaires, puis bilieux. Ils vont parfois soulager le malade mais de manière momentanée, la douleur augmentant jusqu'au prochain vomissement.

Les artères superficielles, et plus particulièrement les temporales, sont turgescentes, battantes ; la pâleur est extrême. Au contraire, on peut noter chez certains, une rougeur du visage avec des phénomènes sécrétoires vasomoteurs.

Au fil des heures, le malade devient de plus en plus fatigué, irritable, puis les signes d'accompagnement s'estompant il finira par s'endormir d'un sommeil lourd et réparateur. Frais et détendu au réveil le malade n'a plus qu'un mauvais souvenir de sa crise ; il n'en souffrira plus jusqu'au prochain accès. D'autres malades dans la période post-critique éprouveront une grande lassitude, auront du mal à rassembler leurs idées ; et, ce n'est qu'après l'émission d'urines claires et très abondantes qu'ils vont enfin se sentir mieux. Cette polyurie libératrice reste mal expliquée.

Les autres formes de migraines n'ont pas toutes un tel cortège de symptômes, mais un certain nombre de caractéristiques leur sont propres et permettent de les indentifier.

2) La migraine commune :

"Common migraine" ou migraine simple, elle est considérée par les auteurs anglo-saxons comme atypique ("Atypical migraine"). C'est en fait une migraine ophtalmique sans prodromes visuels, "forme dégradée", mais que Pluvinage (1969) (D.M.) range parmi les formes typiques.

Il n'y a pas de signes neurologiques sensitifs ou sensoriels. Le diagnostic de cette forme habituelle est, bien sûr, moins évident ; il ne s'agit en fait que d'une simple hémicranie dont le mode évolutif (répétitions d'accès entre lesquels le malade ne souffre plus) constitue le seul élément important. Certains signes prémonitoires peuvent cependant aider à l'élaboration du diagnostic : faim ou soif impérieuse, labilité de l'humeur, malaise général sont le plus souvent rencontrés. Les signes d'accompagnement, quand ils existent, sont des signes généraux, urinaires ou digestifs.

La migraine commune peut alterner avec la migraine ophtalmique, et la fréquence de l'une par rapport à l'autre peut varier au cours de l'existence du sujet. Les facteurs psychiques jouent peut-être un rôle plus important dans le déclenchement et la fréquence des crises. (La confusion est cependant plus facile à faire avec les céphalées psychogènes).

3) La migraine digestive :

C'est une entité exclusivement différenciée par les auteurs français. Elle a été remise à jour par HILLEMAN en 1970.

Cette individualité n'est pas reconnue par tous. Elle existe cependant pour de nombreux auteurs, et notamment pour PLUVINAGE (1970) qui inaugure ainsi une discussion sur les premiers résultats d'une enquête menée par le groupement de recherche et d'expérimentation sur les céphalées "il y a des notions bien établies, en particulier le rôle des facteurs déclenchants. On retrouve 42 % de malades dont la migraine est déclenchée par un facteur alimentaire et 19 % de malades qui ont

des troubles digestifs, donc un pourcentage important ; la migraine digestive envisagée sous un angle purement théorique, un angle pathogénique et plus simplement strictement clinique, existe bien et c'est une entité importante".

Le lien étiopathogénique entre la migraine et les affections digestives diversement incriminées reste à trouver. L'hémicranie et les troubles duodéno-biliaires seraient peut-être deux effets différents d'une même cause, non encore élucidée.

Les manifestations digestives communes à toutes les formes de migraines sont évidemment ici au premier plan : anorexie, nausées, vomissements bilieux particulièrement abondants et répétés, colique hépatique et algies diverses abdominales.

Certains aliments ou groupe d'aliments, l'alcool, un repas trop copieux ou trop gras, au contraire le jeûne, peuvent déclencher une crise. Des douleurs abdominales, une diarrhée, une constipation peuvent l'annoncer et (ou) l'accompagner.

A cause des ces différents symptômes les malades parlent souvent de "leur crise de foie" et consultent alors le gastro-entérologue. Ce dernier fera le tri entre ceux qui, souffrant de troubles véritablement digestifs (fonctionnels ou organiques), ont entre autres signes des symptômes de migraine, et ceux qui ne sont que des migraineux ayant une forme digestive de migraine.

Ces troubles digestifs sont surtout représentés par des affections hépato-biliaires. PASTEUR VALLERY-RADOT (1935) parle d'ailleurs de migraines "biliaires" pour désigner une forme avec des vomissements bilieux et que les tubages duodénaux soulagent. (D.M. 1969). Le mécanisme expliquant l'action curative du tubage n'est pas connu.

CAROLI (1949) a individualisé des formes migraino-biliaires de dyskinésies biliaires (les dyskinésies semblent être plus souvent associées aux migraines) (D.M. 1969).

Selon BONNET (1974) environ 29 % des lithiasiques ont des migraines ; mais il dit lui-même que les lithiasiques sont souvent emvoyés en cure thermale pour soigner leur migraine.

A côté de cette migraine "biliaire" groupant celle des dyskinétiques et celle des lithiasiques, certains auteurs individualisent des migraines "hépatiques" (BONNET). Les arguments sont la migraine pré-ictérique de l'hépatite virale, et la fameuse petite insuffisance hépatique (BONNET 1974). Nous reviendrons ultérieurement sur ce problème.

Mais ces troubles existent en d'autres endroits du tractus digestif. On a décrit des "migraines achlorhydriques" (l'hypo ou l'achlorhydrie étant liée à une sténose du pylore) avec rejet d'aliments non digérés. Ces migraines restent rares. (D.M. 1969).

Les migraines duodénales sont souvent symptomatiques d'une sténose duodénale. Le tubage duodénal minuté a montré que, dans les dyskinésies biliaires, l'élément le plus souvent incriminé était l'allongement du temps de fermeture du sphincter d'Oddi ; le dysfonctionnement du duodénum apparaissant avec la dyskinésie c'est ce que l'on a appelé la "synergie duodéno-oddienne". (D. M. 1969).

Enfin les colopathies fonctionnelles sont fréquentes chez les migraineux, et les équivalents migraineux se résument chez l'enfant à de simples douleurs de l'abdomen prenant d'ailleurs parfois le masque de l'urgence abdominale.

4) La migraine accompagnée :

CHARCOT la décrit pour la première fois en 1890 (SEGUR, 1959). Dans ces formes accompagnées, des manifestations neurologiques réversibles vont précéder l'hémicranie. Ces phénomènes évoquant une atteinte localisée du parenchyme cérébral, seraient la traduction de l'ischémie secondaire à la phase prodromique vaso-constrictive.

On ne les rencontre que dans 5 à 10 % des cas. Certains auteurs (PLUVINAGE) trouvent une fréquence beaucoup plus élevée, mais ils rangent dans cette rubrique les migraines ophtalmiques. (D.M. 1969).

BERGOUIGNAN (1966) na réservé ce terme qu'aux migraines de l'artère sylvienne et accessoirement aux migraines basilaires.

L'ischémie se situe peut-être au niveau du cortex, et (ou) au niveau du diencéphale et de la partie supérieure du tronc cérébral. En effet dans cette dernière éventualité presque tous les signes neurologiques peuvent s'expliquer, sauf les troubles somatognosiques et du langage.

Pour éviter les examens complémentaires tel que l'artériographie cérébrale qui présente un risque accru chez tout migraineux, le diagnostic de migraine doit s'appuyer non seulement sur la description des troubles le plus souvent sensitifs, mais encore sur un certain nombre d'arguments d'ordre général (GERAUD et GUIRAUD, 1971).

La migraine accompagnée a constamment débuté dans l'enfance et a toujours été précédée de prodromes ; les manifestations neurologiques ne sont apparues qu'à l'âge adulte. Ces dernières précèdent presque toujours l'hémicranie, controlatérale, mais parfois l'accompagnent et (ou) la suivent. On a même rapporté des cas où la céphalée n'apparaissait pas, le diagnostic étant alors des plus difficile.

La durée de la crise est plus brève que dans les autres formes. Hérédité et prédominance féminine sont moins souvent retrouvées. Ceci est peut-être dû à des erreurs de diagnostic par excès, certaines étiologies éventuellement décelables n'étant pas toujours recherchées.

Les affections neurologiques susceptibles d'entraîner des céphalées pouvant être confondues avec des migraines, sont nombreuses : (syndrome post-traumatique, tumeur, angiome, anévrisme pas encore rompu, ictus cérébral...) et idéalement c'est dans ces cas bien précis que devrait être posée l'indication d'angiographie cérébrale. Ces migraines qui n'en sont pas, surviennent tard, toujours du même côté et réagissent mal aux divers traitements. Quant aux migraines vraies, survenant au cours de ces affections, leur pourcentage n'excède pas celui retrouvé dans la population, et un éventuel traitement chirurgical ne les améliore pas.

L'aura visuelle existe souvent mais avec l'un ou l'autre des symptômes suivants :

. Symptômes d'ordre sensitif. Ce sont les plus fréquents (80 % des cas). Les paresthésies (engourdissements, sensations de doigts morts, fourmillements) débutent au niveau de la main, plus particulièrement du pouce puis des autres doigts ou, d'abord des doigts cubitaux, puis remontent lentement (en quelques minutes) le long de l'avant bras, du bras, de l'épaule, jusqu'à la bouche, intéressant alors l'hémiface et l'hémilangue et entraînant aussi une dysartrie. Comme pour le scotome la durée est de 10 à 30 minutes, et l'hémicranie apparaît typiquement après la disparition des dysesthésies. Disparition qui se fait dans un ordre inverse : (bouche du même côté, épaule, bras, avant-bras, main).

La crise de Bravais et Jackson est beaucoup plus brève dans son installation (quelques secondes) mais les structures responsables sont peut-être les mêmes.

Le syndrome cheiro-oral précédemment décrit est le plus fréquent, mais ces paresthésies peuvent aussi intéresser tout un hémicorps.

. Des symptômes moteurs sont aussi retrouvés, beaucoup plus rarement il est vrai. Il s'agira le plus souvent de mono ou d'hémiparésies.

On trouve dans la littérature des cas familiaux de migraines hémiplégiques. Il faut que ces déficits moteurs soient réversibles, et qu'ils se répètent. Mais malgré toutes les présomptions que l'on peut avoir l'indication de l'artériographie est ici, plus qu'ailleurs difficilement rejetée.

. Les troubles du langage se voient peut-être un peu plus souvent. Ils sont d'ordre dysartrique et d'ordre phasique (aphasie de Broca plus souvent que de Wernicke).

Des troubles aléxiques, agraphiques ont été décrits. De même des phénomènes d'ordre somatognosiques :

avec dysmorphopsie, modifications du poids, du volume et des parties du corps, ont été observés.

La plupart de ces cas de migraine accompagnée, (avec troubles du langage, troubles moteurs), figurant dans la littérature ont été repris par (SEGUR, 1959, BERGOUIGNAN et SEILHEAN, 1966 ; GERAUD et GUIRAUD, 1971).

. La "migraine basilaire" a été individualisée par BICKERSTAFF (1961), elle s'observerait surtout chez des jeunes filles.

Les troubles y sont bilatéraux, les manifestations cérébelleuses et vestibulaires dominent : (dysarthrie, ataxie, vertiges, acouphènes variés), la céphalée est de siège occipital. Ces migraines seraient en fait très rarement observées. (BICKERSTAFF cité par BERGOUIGNAN et SEILHEAN, 1966).

Certaines formes de migraines avec syndrome confusionnel, troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma ont fait l'objet de quelques publications (GERAUD et GUIRAUD, 1971).

5) La migraine ophtalmoplégique (GERAUD et GUIRAUD 1971) :

On doit aussi ce terme à CHARCOT. Elle est particulièrement rare : 8 cas sur 5000 dans la statistique de FRIEDMAN (cité dans le D.M., 1969). La céphalée s'accompagne d'une paralysie d'un des nerfs oculo-moteurs, mais le plus souvent il s'agit du moteur oculaire commun (III).

Quand son siège est remarquablement fixe, l'hémicranie va correspondre généralement à un aspect lésionnel au niveau de la partie postérieure du polygone de Willis. Sur la communiquante postérieure ou sur l'artère cérébrale postérieure va siéger un anévrisme (ou un agiome). Celui-ci va comprimer le nerf moteur oculaire commun tout proche, qui vient de sortir de l'encéphale.

D'autres étiologies plus rares peuvent être retenues : tumeurs, inflammations de la base ...

Une lésion peut exister malgré une artériographie normale, et expliquer la symptomatologie. Cependant il faut s'aider de cet argument négatif (normalité d'une artériographie) pour porter le diagnostic de migraine ophtalmoplégique.

La véritable migraine ophtalmoplégique apparaît chez un migraineux ancien dont les crises ont débutées dans l'enfance avant 10 ans. Après les premières crises, classiquement la régression de la paralysie est totale, puis elle l'est de moins en moins au fur et à mesure des accès. Ensuite la paralysie persiste en partie ou totalement et de façon permanente ; les crises pouvant paradoxalement disparaître à ce moment là.

L'hémicranie siège à droite ou à gauche, change d'un accès à l'autre ou au cours de la même crise : elle est ipsi ou contro-latérale.

Les accès durent longtemps.

Le ptosis se voit seul, avec ou sans atteinte de la musculature intrinsèque (mydriase aréactive) et (ou) extrinsèque (strabisme externe et impossibilité pour l'oeil de se mouvoir en dedans, en haut, en bas).

L'ophtalmoplégie est moins souvent intéressée par les autres oculo-moteurs (IV et V).

Cliniquement le siège lésionnel de l'atteinte du III peut être précisée de façon relative. Ptosis précoce précédant le strabisme : atteinte tronculaire. Prosis tardif : atteinte nucléaire. (GERAUD et GUIRAUD, 1971).

6) La céphalée histaminique de Horton ou "Cluster Headache" (SERRATRICE, RASCOL, GASTAUT J.L., LAYANI, 1972) :

Malgré son appartenance aux algies vasculaires de la face, elle doit être classée parmi les formes cliniques des migraines ayant le même mécanisme vasculaire et le même traitement.

MOLLENDORFF à son propos parlait il y a un peu plus d'un siècle de "migraine rouge". De nombreux auteurs (PASTEUR VALLERY-RADOT, BING, HORTON, KUNKLE...) ont décrit cette affection avec quelques variantes. (Auteurs

cités dans le D.M. 1969) et par (SERRATRICE, RASCOL, GASTAUT J.L., LAYANI, 1972).

Elle a reçu de très nombreuses appellations : vasodilatation hémicéphalique, névralgie ciliaire, sympaltalgie, erythroprosopalgie, névralgie pétreuse, pour ne citer que les plus connues.

Le terme anglais de "cluster headache" évoque les grappes d'accès très caractéristiques.

Beaucoup moins fréquent que les migraines le syndrome de Horton devrait être aisément reconnu. Il évolue en effet sur un terrain qui lui est propre, selon un mode tout à fait différent, avec une douleur bien particulière quant à son siège, son intensité, son horaire très précis.

Or le délai entre l'apparition des premières crises et l'établissement du diagnostic reste long (parfois de plusieurs années).

On ne trouve habituellement pas d'antécédents familiaux ; du point de vue du sexe on note une nette prédominance masculine (5 à 6 hommes pour 1 femme). La céphalée de Horton survient plus tardivement vers 25-30 ans. Il n'y a pas de phase prodromique, ou si elle existe elle est faite d'une discrète sudation du visage, d'une algie à minima (de même siège que celle de la phase d'état).

Le début de l'accès est extrèmement brutal, marqué par une douleur d'emblée très intense. Celle-ci unilatérale, presque toujours du même côté d'une crise à l'autre, de siège fronto-orbitaire ou plus étendu à toute l'hémiface, atteint son maximum d'intensité en quelques minutes. Souvent, le malade hurle. Les irradiations se font surtout vers le front, la tempe, la nuque, le maxillaire, l'oreille ("Upper et Lower syndrom") selon l'irradiation au-dessus ou au-dessous de l'orbite.

Il s'agit véritablement d'une douleur en "coup de poignard), térébrante, pulsatile, accompagnée de nombreux phénomènes végétatifs ipsilatéraux :

- rougeur et chaleur des pommettes,
- ou pâleur du visage,
- écoulement narinaire ou sensation de nez bouché,
- larmoiement, photophobie, injection conjonctivale,
- sueurs profuses localisées à l'hémiface,
- salivation abondante,
- parfois artère temporale dilatée hyperpulsatile,
- un syndrome de Claude Bernard-Horner peut se voir (il traduit la participation de la carotide interne),
- les signes digestifs sont atypiques : (diarrhées, vomissements, anorexie).

La fin de la crise est tout aussi brutale que le début.

En règle générale on ne retrouve pas de facteurs déclenchants. Cependant l'alcool est souvent incriminé. Expérimentalement l'histamine provoque l'accès (HORTON, 1956), de même les dérivés nitrés en période algique. (SERRATRICE, RASCOL et Coll., 1972).

Il n'y a pas de "trigger zone" et si le "cluster headache" se distingue nettement de la névralgie du trijumeau, il se confond aisément avec la névralgie sous-orbitaire qui est relativement fréquente. Il faudra y penser devant une algie vasculaire de la face ne répondant pas au traitement anti-migraineux classique, car bien souvent la libération chirurgicale du nerf soulagera efficacement le malade. (HENRY, MICHELET, LOISEAU et ARNE, 1972).

Le caractère évolutif est tout à fait remarquable. Les accès apparaissent pendant 3 ou 4 semaines, au maximum 2 à 3 mois, rassemblés en "grappes". Durant cette période le malade souffre quotidiennement (1 accès dans la journée en général, parfois 2 ou 3) ou bien 1 ou 2 accès toutes les 48 heures. La durée des crises est très brève (5, 10, 20 minutes au maximum).

Celles-ci surviennent plus volontiers la nuit réveillant le malade à heures fixes. Dans la journée il en prévoit exactement (à la minute près) la survenue. Ces accès disparaissent ensuite pendant un temps plus ou moins long (6 mois à un an ; parfois plusieurs années).

Ils réparaissent groupés en "volées" ; dans l'intervalle le malade ne souffre pas.

7) Autres formes cliniques :

- Les "céphalées intriquées" où l'on trouve à la fois un "élément tensif" et un élément "migraineux". Sans être de véritables migraines, elles peuvent comme le cluster headache être assimilées aux formes cliniques (HENRY et SEILHEAN, 1975).

- Certaines formes de céphalées post-traumatiques, avec troubles vaso-moteurs importants (HENRY et SEILHEAN, 1975).

Au niveau même de "l'impact traumatique", sur les structures superficielles et la méninge dure-mérienne, apparaîtront soit des céphalées à type de névralgie, *soit des "céphalées migraineuses" "de type vasculaire critique"* (NICK, 1973), soit de type veineux (céphalée d'effort de Tinel).

- La migraine de l'enfant :

Cette forme est étudiée avec l'évolution de la migraine, que nous abordons maintenant.

C- Aspects évolutifs de la maladie migraineuse.

Cet aspect est variable d'un malade à l'autre, et souvent chez un même individu.

Nous avons déjà signalé qu'en règle générale les accès survenaient dans l'enfance. DEBRE décrit en 1925 *la migraine de l'enfant ;* elle est considérée pendant longtemps comme une forme rare (A.G. SEGUR, 1959, et D.M. 1969).

Sa fréquence, moindre que celle de l'adulte,

reste élevée (de 3 à 5,4 % selon le sexe). Le diagnostic en est peut-être plus difficile.

Les prodromes y sont rares et n'existent que dans les formes accompagnées peu fréquentes.

L'hémicranie survient brutalement ; elle est exacerbée par le bruit ; la lumière. Les vomissements importants, l'anorexie conduisent souvent à la cétose. Les formes atypiques (équivalents migraineux) existent dans de nombreux cas. Tout d'abord la forme abdominale pure :

- douleurs abdominales,
- vomissements abondants,
- pâleur,
- la céphalée peut être retrouvée très discrète.

Cette forme peut se résoudre à un simple "mal de ventre". Certains vomissements périodiques sont à rapprocher de ces formes atypiques.

Les migraines ophtalmiques, accompagnées, ophtalmoplégiques se voient peu (DEVIC, 1970).

La survenue des accès (toujours les mêmes) en période scolaire, les antécédents familiaux, sont des éléments à rechercher.

Le terrain est généralement dystonique ; la "tension scolaire" joue un grand rôle (accès rares au réveil, et présents pendant la classe, ou lors de la détente qui lui succède, disparaissant pendant les vacances). Ces enfants sont fréquemment "victimes de la discordance entre leurs possibilités scolaires et leur ambition ou surtout les exigences de parents eux-mêmes anxieux". (GUIHARD J., 1973). Les crises sont assez souvent calmées par l'aspirine ; l'ergotamine reste peu utilisée. La maladie peut être traitée avec succès par la dihydroergotamine (20 à 30 gouttes par jour), le sulpiride (dogmatil) ou la dimétotiazine (migristène), mais "les thérapeutiques sédatives et anxiolytiques, la psychothérapie ont, sur son évolution, autant voire plus d'influence que les médicaments spécifiques, (GUIHARD J., 1973). La recherche d'un facteur alimentaire déclenchant (le lait) est capitale, permettant "de faire disparaître les migraines sans autre traitement que l'éviction d'un aliment précis" (CARRON et GUERRIER, 1970).

A la puberté les crises deviennent a peu près identiques à celles de l'adulte, la prédominance féminine apparaît.

On a pu dire (D.M. 1969) que "la migraine vieillissait en même temps que le migraineux". C'est ainsi que la fréquence des accès peut diminuer dans la deuxième moitié de la vie. La ménopause peut cependant être responsable de l'apparition de migraines chez une femme qui n'en souffrait pas auparavant. Nous avons évoqué la transformation des accès à propos des migraines accompagnées (les signes neurologiques n'apparaissent qu'à l'âge adulte), les algies en "grappe" de la céphalée histaminique de Horton.

Comme on le voit l'évolution a un caractère très polymorphe.

Cependant les crises se répèteront en gros tous les mois, ou tous les deux mois, dans de nombreux cas.

Nous avons aussi parlé de l'état de mal, très invalidant pour le malade et qui peut se voir (rarement) à certaines périodes de l'existence. Cette évolution est influencée par certaines périodes de la vie : la grossesse, les vacances, la puberté, la ménopause, les menstruations ... autant de facteurs étiologiques que nous détaillerons par la suite.

° ° °

VI - ETIOPATHOGENIE

A- *Le désordre biochimique. (Migraine : maladie vasculaire).*

1) Le mécanisme vasculaire :

C'est à l'école américaine de WOLFF (1963) que l'on doit la mise en évidence du *mécanisme vasculaire de l'accès migraineux*. La crise est assimilée à un "orage vaso-moteur cérébral" dont le déroulement en trois phases est bien connu.

A la vaso-constriction initiale correspondant à la période prodromique, dans le territoire de la carotide interne, fait suite une vasodilatation artérielle dans le territoire de la carotide externe (vasodilatation avec hyperpulsatilité). Cette "relaxation artérielle" est suivie d'un oedème péri-vasculaire avec transsudation de différentes substances (médiateurs chimiques). Ces deux dernières phases, comme nous l'avons déjà signalé, correspondent à la période algique.

On pense que les manifestations prodromiques sont dues à l'ischémie consécutive à la vaso-constriction. (Certains ont aussi parlé d'ouvertures de shunts artério-veineux court-circuitant le réseau capillaire). (PLUVINAGE, 1970).

Les travaux modernes ont confirmé cette théorie. SKINHØJ et PAULSON (1969) (cités par FANCHAMPS, 1974 ; par BES et GERAUD, 1971) en mesurant le débit sanguin cérébral par le xénon 133 intra-carotidien, démontrent la réalité de l'ischémie durant la phase prodromique, et l'augmentation du flux pendant la phase douloureuse. (SKINHØJ, Erik, 1973).

O'BRIEN (1971) (cité par les mêmes auteurs) utilise une technique atraumatique : inhalation de xénon 133, et arrive aux mêmes conclusions.

Les travaux plus anciens portèrent surtout sur les modifications vaso-motrices du territoire carotidien externe (enregistrements externes).

WOLFF en 1955 enregistre l'hyperpulsatilité de l'artère temporale superficielle en phase céphalalgique ; et, il établit une relation entre l'intensité des pulsations et l'intensité de l'algie. La douleur est provoquée expérimentalement par distention des parois de l'artère et par injection de sérum physiologique ; elle occupe le territoire intéressé lors de l'accès, elle cède sous anesthésie locale de la paroi et de la méninge duremérienne avoisinante ou avec la ligature de l'artère. WOLFF a d'ailleurs ainsi établit une "véritable carte des zones sensibles" des formations intra-crâniennes provoquant des vasodilatations des différentes branches de la carotide externe (WOLFF, 1963).

Il avait déjà constaté l'ischémie artériolaire de la phase prodromique au niveau des vaisseaux conjonctivaux ; et la distension des mêmes vaisseaux en phase douloureuse.

Ainsi cette théorie vasculaire reste d'actualité mais elle ne peut à elle seule expliquer tous les phénomènes.

WOLFF avait déjà noté certains faits (1963) (FANCHAMPS, 1974) :

- Une hyperpulsatilité des artères temporales avec une douleur fronto-orbitaire d'un seul côté,
- Une hypotonie de ces mêmes artères non seulement pendant la phase algique, mais aussi prodromique,
- Une augmentation très nette de la sensibilité des vaisseaux conjonctivaux à la nor-adrénaline avant la crise et une diminution pendant et après. (La même chose pouvant vraisemblablement être vérifiée au niveau des vaisseaux de la tête).

2) Les facteurs humoraux :

On en arrive aux *facteurs humoraux* très étudiés depuis 10 ans. (Théorie biochimique).

Plusieurs substances humorales participent à la régulation du tonus vasomoteur :

a) les catecholamines :

L'action des amines pressives sympathomimétiques dans la régulation du flux sanguin cérébral n'a été étudiée que dernièrement. Nos connaissances sont parcellaires et assez contradictoires. Les travaux rapportés par SCHWARTZ (1974) sont essentiellement ceux de NIELSEN et OWMAN (1971). L'adrénaline aux doses préssives augmente le flux sanguin cérébral (F.S.C.) ; aux doses non pressives elle n'a pas d'action. Localement elle provoque une vaso-constriction.

La nor-adrénaline aux doses pressives diminue le F.S.C. Ces auteurs montrent que les récepteurs adrénergiques de l'artère cérébrale moyenne sont les mêmes qu'au niveau des autres tissus. Cependant la stimulation des béta-récepteurs entraîne une vaso-constriction, comme la stimulation des alpha récepteurs. On ne sait pas si le lit vasculaire terminal répond de la même façon.

On ne peut donc pas avec les catécholamines élaborer d'hypothèse quant au mécanisme de la vaso-constriction initiale.

La nor-adrénaline pourrait d'après WOLFF (1963) réduire la crise. SERRATRICE et Coll. (1974) ne retrouvent aucune action de la nor-adrénaline dans le déclenchement et la réduction des accès. Ils rappellent l'augmentation du taux d'acide vanyl-mandélique (A.V.M.) (principal métabolite) pendant la crise.

b) les kinines :

Certains polypeptides de ce groupe ont une part de responsabilité dans la genèse des accès. Kallidine et

et Bradykinine provoquent localement une douleur importante, dilatent aussi les artères et augmentent la perméabilité capillaire. La bradykinine, qui stimule les fibres sensitives de petit calibre, injectée en intra-carotidienne déclenche une hémicranie ; injectée en intra-veineux ou localement (région temporale) elle ne provoque pas de migraine. (SECUTERI, 1966 ; SERRATRICE et Coll., 1974).

Différentes constatations permettent d'incriminer les plasmakinines (rapportées par FANCHAMPS, 1974).

- Autour des vaisseaux extra-crâniens de la zone douloureuse se développe un oedème du à l'augmentation de la perméabilité capillaire ; le seuil douloureux est abaissé dans cette zone.
- Ce liquide d'oedème renferme bien un polypeptide du type plasmakinine proche des bradykinines, appelé par WOLFF neurokinine. (Dans le sang il y a une diminution du plasmakininogène, d'où augmentation de plasmakinine).
- KANGASNIEMI (1972), chez un migraineux sur deux, constate dans le L.C.R., pendant et après l'accès, un taux élevé d'enzymes protéolytiques pouvant scinder le plasmakininogène.
- Enfin SICUTERI (1973) note pendant l'accès une diminution et une dégradation des mastocytes du cuir chevelu, avec libération d'histamine et d'enzymes protéolytiques (et peut-être de 5 H.T. ou sérotonine).

D'autres amines biogènes ont aussi leur part de responsabilité.

c) l'histamine :

Substance endogène, elle contracte les artères, dilate les capillaires et augmente leur perméabilité. Pendant la crise elle est libérée par les mastocytes du cuir chevelu (PERRAULT et DRY, 1975).

Dans les migraines en dehors du "cluster headache" son rôle semble peu important, limité à son effet

perméabilisant, favorisant la transsudation des plasmakinines. (La vasodilatation, surtout intra-cranienne, et non pas extra-cranienne, ne semble pas jouer, WOLFF, 1963).

Au contraire, dans la céphalée histaminique de Horton, elle est bien sûr au premier plan. Chez les malades qui en souffrent l'injection d'histamine déclenche la crise et LANCE a noté une élévation du taux d'histamine dans le sang pendant les accès alors qu'il n'augmente pas dans les autres formes de migraines (SERRATRICE, RASCOL et Coll., 1972).

La céphalée provoquée par injection (voie générale) d'histamine est différente de la migraine, elle est bilatérale, brève et violente. Cependant les histamino-libérateurs pourraient entraîner des migraines : et les métabolites de l'histamine seraient augmentés en permanence dans l'urine des migraineux (SERRATRICE et Coll. 1974).

d) la sérotonine :

Elle reste actuellement le principal médiateur chimique incriminé dans la génèse de la douleur migraineuse.

Rappelons qu'une petite partie du tryptophane sert à sa synthèse. Le catabolite majeur de la sérotonine (ou 5. hydroxytryptamine : 5.H.T.) est l'acide 5. hydroxy-indole-acétique (ac. 5.H.I.A.) qui est éliminé par le rein.

La sérotonine se rencontre dans de nombreux tissus (système nerveux, intestin, vaisseaux, plaquettes). Ses effets sur les vaisseaux et le système nerveux ont conduit les auteurs à l'étudier plus profondément.

Les résultats, malgré les contradictions et leur caractère provisoire, ont amené de grands progrès thérapeutiques : (utilisation de substances antagonistes de la sérotonine).

SICUTERI (1966) (cité par FANCHAMPS 1974 ; PERRAULT et DRY, 1975 et D.M., 1969) a le premier montré l'élévation de l'élimination urinaire de l'ac. 5.H.I.A. pendant la crise. LANCE (cité par les mêmes auteurs) le

confirme avec divers auteurs : CURRAN, HINTERBERGER, LANCE (1965), KANGASNIEMI et Coll. (1972), cependant que FONTAN (1974) n'observe pas de modification du taux urinaire d'acide 5.H.I.A. chez ses migraineux.

LANCE (1969) ANTHONY et Coll. (1967), HILTON, CUMINGS (cités par FANCHAMPS, 1974 ; FONTAN, 1974) constatent ensuite une augmentation de la sérotoninémie pendant la phase prodromique (24 heures avant l'accès) et une diminution de 50 % environ pendant la phase algique.

FANCHAMPS (1974) PERRAULT et DRY (1975) rapportent l'existence de preuves indirectes d'anomalie de fixation de la sérotonine sur les plaquettes chez des sujets migraineux (HILTON et CUMINGS, 1972).

Les I.M.A.O. qui s'opposent à la dégradation en acide 5.H.I.A. et donc à la diminution du taux de sérotoninémie ont un effet préventif des accès dans certains cas (FANCHAMPS, 1974).

Enfin la réserpine peut provoquer une crise et l'on sait qu'elle abaisse la sérotoninémie en diminuant le taux de plaquettes et en augmentant l'élimination de l'acide 5.H.I.A. (L'injection de 5.H.T. dans ce cas arrête l'accès). (ANTHONY, HINTERBERGER, LANCE, 1969).

La sérotonine a un rôle essentiel de maintien du tonus vaso-constricteur des artères extra-craniennes. Elle contracte les gros vaisseaux et dilate les capillaires. LANCE a pensé à une action inverse possible lors d'une chute brutale de la sérotonine plasmatique. Une telle chute de la sérotoninémie entraînant donc "une vasodilatation et une hyperpulsatilité des artères exacraniennes ; et, une vasoconstriction des petites artères" expliquant d'ailleurs la pâleur souvent constatée lors des accès. Les travaux précédemment cités semblent vérifier cette hypothèse : rôle essentiel de la diminution du taux de sérotonine du fait de sa libération plaquettaire puis de son élimination sous forme d'acide 5. H.I.A.. (FANCHAMPS, 1974 ; FONTAN, 1974 ; PERRAULT et DRY, 1975).

Peut-on invoquer plutôt que cette diminution de sérotonine plasmatique, une diminution de sérotonine au niveau du cerveau ? (diminution pareillement produite par la réserpine et évitée par les I.M.A.O.).

Les auteurs ne sont pas tous d'accord avec SICUTERI quant à l'efficacité du 5 hydroxy tryptophane (précurseur de la sérotonine qui traverse la barrière cérébro-méningée et amène une augmentation du taux en sérotonine dans le cerveau) dans le traitement préventif des accès. (FONTAN et GOUDEMAND, 1974).

Il y a une contradiction entre l'effet souvent bénéfique des anti-sérotonines et cette diminution du taux de sérotonine périphérique et/ou centrale. Ce paradoxe n'est peut-être qu'apparent. En effet la 5.H.T. en plus de son action dans le maintien du tonus artériel a aussi un rôle "facilitant" dans la production de la douleur. (NEUHOLD et TAESCHLER (1963), cités par FANCHAMPS 1974, l'ont montré chez la souris, SICUTERI et Coll. (1974) chez l'homme). Elle augmente aussi, comme l'histamine, la perméabilité capillaire ; et, favorise donc la transsudation des plasmakinines (D.M., 1969) et (FANCHAMPS, 1974).

D'après WOLFF (1963) il faut pour produire une crise, la réunion de deux éléments : d'une part la diminution du tonus des artères exocraniennes amenant leur distension passive avec vasoconstriction capillaire, et, d'autre part l'abaissement du seuil douloureux. C'est à cela que l'on aboutit, en suivant avec FANCHAMPS (1974) les différentes étapes nécessaires à la production de l'accès.

Au début et d'ailleurs sans que l'on sache pourquoi, il y a libération de 5.H.T. à partir des plaquettes, d'histamine et d'enzymes protéolytiques à partir de mastocytes. Ces enzymes agissant sur le plasmakinogène contribuent à la formation de plasmakinine, tandis qu'histamine et 5.H.T. augmentent la perméabilité capillaire. Ainsi se trouve alors favorisée la transsudation de cette plasmakinine dans la paroi des vaisseaux et le tissu qui les entoure. Cette kinine, avec la sérotonine abaisse le seuil douloureux des récepteurs pariétaux vasculaires.

La sérotonine libre est éliminée (augmentation du taux urinaire d'acide 5.H.I.A.), la sérotoninémie baisse, ce qui entraîne une diminution du tonus vasoconstricteur, d'où la distension passive des vaisseaux.

Il existe cependant dans cette théorie une énorme part d'hypothèses, de plus on ne sait presque rien des phénomènes centraux et plus précisément des modifications de la 5.H.T. au niveau central pendant les accès. (PERRAULT et DRY, 1975).

Enfin on ne sait pas pourquoi les plaquettes et les mastocytes libèrent amines et enzymes protéolytiques au début de l'accès.

5) Autres facteurs déclenchants du mécanisme vasculo-humoral :

. Rôle de la Tyramine : (FANCAHMPS, 1974 ; PERRAULT, 1975 ; BONNET, 1974 ; BONNET et NEPVOEUX, 1970).

C'est une amine exogène apportée par l'alimentation qui a une action sympathomimétique. Elle peut déclencher des accès typiques chez des sujets souffrant de migraines digestives. FANCHAMPS, 1974 ; PERRAULT et DRY 1975, BONNET, 1974).

Du fait d'un déficit enzymatique, la tyramine d'après PERRAULT et DRY, (1975) serait absorbée au lieu d'être dégradée au niveau intestinal. Elle passerait dans la circulation générale libérant d'une part la nor-adrénaline (qui ne semble pas jouer de rôle dans la genèse des accès, mais dont le catabolite principal l'A.V.M. est éliminé en excès pendant les crises, WOLFF (1963), et d'autre part la sérotonine de son dépôt naturel : les plaquettes.

La tyramine inhiberait aussi la fixation sur les thrombocytes. Ce mécanisme serait identique à celui des migraines déclenchées par injection de réserpine. (La tyramine aurait une action enzymatique sur le complexe A.T.P.-5.H.T. plaquettaire, libérant la 5.H.T.).

. Rôle des œstrogènes plasmatiques :

- On verra ce rôle déclenchant possible des œstrogènes avec les migraines menstruelles (retard de survenue de l'algie par injection d'œstradiol qui retarde la diminution du taux d'hormones), on montrera que ce facteur n'est pas seul en cause (au milieu du cycle, il y a une baisse brutale d'œstrogènes et la fréquence des accès n'augmente pas forcément à ce moment là).

- Il ne semble pas exister de rôle déclenchant de la progestérone.

. Les prostaglandines invoquées par SANDLER (migraines a pulmonary disease ?), ne peuvent pas non plus être retenues comme facteurs déclenchants, les dosages de DRY (1974) de P.G.E. et de P.G.F. n'ont donné aucun résultat.

. De même : la prolactine incriminée à différentes reprises et dont les inhibiteurs de sécrétion ont été essayés sans succès comme traitement préventif des accès.

Le mécanisme vasculaire semble donc bien établi. La cause déclenchante de cette perturbation motrice reste cependant discutée.

Les différents facteurs humoraux que nous venons d'évoquer jouent "certainement" un rôle. (Surtout la sérotonine).

Une autre cause de cette perturbation vasomotrice peut être retenue, et nous verrons en analysant les résultats de notre enquête clinique (29 cas de migraineux traités par le clonazépam), qu'elle peut, peut-être expliquer l'action de cet anti-épileptique polyvalent dans les céphalées vasculaires.

En effet à côté de la thoérie vasculo-humorale, il existe une *théorie neurogène* faisant intervenir comme cause déclenchante de ce "trouble artériel" : une décharge parasympathique intégrée au niveau de l'hypothalamus. (MASSON et DEHEN, 1975).

B- *Le terrain.*

Il n'y a pas de causes secondaires. Les migraines, ou plutôt les crises d'allure migraineuse dues à une malformation vasculaire, à un athérome parfois, ou à un traumatisme, rentrent dans le cadre des céphalées symptomatiques ou lésionnelles.

L'étiologie est certainement primitive et pour mieux la comprendre, il faut faire intervenir la notion de "terrain migraineux". Il ne s'agit pas d'un cache-misère, masquant notre ignorance, mais bien d'une réalité. "Ne fait pas une migraine qui veut", l'expression peut-être bien banale, est cependant assez explicite.

La composante la plus importante de ce terrain migraineux est l'élément neuro-végétatif dont nous venons de parler. Il s'agit d'un trouble dans la régulation artérielle cérébrale et l'on pense de plus en plus à l'éventualité d'une transmission génétique de ce trouble biologique (biochimique).

"L'orage vasomoteur" est constamment retrouvé, mais il n'explique cependant pas tout. Il existe à côté d'autres composantes (digestives, allergiques, endocriniennes, psychiques, météorologiques) ayant une réelle action sur le déclenchement des crises, leur fréquence, leur aggravation. Ces causes, que nous allons voir dans le détail, ne sont cependant qu'occasionnelles ; elles peuvent s'intriquer et agir chez des sujets "génétiquement prédisposés", il faudra bien sûr en tenir compte pour une meilleure approche thérapeutique.

1) Les facteurs hépato-digestifs :

De nombreux arguments permettent d'affirmer la réalité de l'association migraine et affection biliaire dont nous avons déjà parlé. Parmi ceux-ci citons : l'hypercholérèse retrouvée au cours des crises par Caroli, l'apparition de l'hémicranie avec le test cholérétique - morphine de Debray qui provoque une distension des canaux biliaires par fermeture de l'Oddi -. Si donc

une relation étroite existe entre ces différents états, on n'en connait pas sûrement le mécanisme.

Les explications formulées à ce sujet sont les suivantes :

. On a d'abord pensé que la distension de la voie biliaire principale et accessoire ou l'hyperpression des canaux, entrainant un réflexe sympathico-vagal, provoquait l'orage vaso-moteur cérébral. Sans que l'origine des phénomènes biliaires soit élucidée.

. Puis on a admis que les dyskinésies biliaires pouvaient être secondaires aux migraines. En effet ce n'est que secondairement, souvent après une longue période de migraines sans phénomènes digestifs importants, qu'apparaissent les troubles biliaires, et notamment les algies de l'hypochondre droit, puis la lithiase. La dyskinésie peut elle-même entraîner la lithiase, la stase modifiant les différents constituants de la bile. Selon CAROLI, PARAF et ALLIOT (1949) (cités par BONNET, 1974 ; D.M., 1969) l'hypersécrétion brutale (polycholie) amène la distension vésiculaire, qui entraîne une coudure du col, il s'en suit une dyskinésie permanente ou cystique et une hypertonie oddienne qui entraînent stase puis lithiase.

. On admet actuellement que le terrain joue un rôle prépondérant : un orage vaso-moteur digestif pouvant survenir pour les mêmes raisons que l'orage vaso-moteur cérébral. La lithiase s'expliquant de la même manière par les hypercholérèses répétées au fur et à mesure des accès. Signalons à l'appui de cette conception deux faits importants :

- d'une part le traitement des dyskinésies biliaires n'améliore pas toujours le migraineux du point de vue de des hémicranies (ce qui n'est pas vrai pour certains, BONNET, 1974) et la cholécystectomie est contre-indiquée chez le migraineux lithiasique car elle ne diminue en rien la fréquence et/ou l'intensité des crises. BONNET (1974) rapporte les chiffres suivants : sur un lot de lithiasiques cholecystectomisés on retrouve 45 % de migraines avant l'intervention et 44 % après ; et

sur un autre lot de malades cholecystectomisés et cholédocotomisés 24 % de migraines avant et 25 % après l'intervention. Il signale au passage que le traitement thermal diminue le taux de migraine en post-opératoire).

- d'autre part les migraines ne s'accompagnent jamais de modifications notables des tests hépatiques ; et, l'insuffisance hépatique grave objectivable biologiquement rencontrée par exemple, au cours des cancers primitifs ou secondaires du foie, au cours des cirrhoses en phase terminale ou des hépatites à virus malignes, ne provoque pas de migraine. La fréquence de l'affection n'augmente pas dans ces différents états, de même que l'intensité et le nombre des crises ne varient pas chez les migraineux connus (on peut cependant rétorquer que le foie n'est alors plus capable de sécréter une quantité abondante de bile car c'est une "hypercholérèse brutale" qui est invoquée dans la théorie hépatique).

2) Les facteurs allergiques :

Certains les mettent au premier plan.

VERMEIL (1970) dans une étude sur l'hérédité de la migraine, recherche un lien éventuel avec l'allergie qui a, elle aussi, un caractère familial. Après avoir souligné la fréquence de l'association, il émet l'hypothèse d'une hérédité polygénique de "l'ensemble migraine-allergie". Plusieurs gènes devant être associés pour que cet ensemble s'exprime, la présence d'un seul de ces gènes ne conditionnant qu'un seul des constituants de cet ensemble (VERMEIL et BOIS, 1970).

MOLLIER (1973) (cité par BONNET, 1974) fait de la migraine une manifestation allergique au même titre que l'urticaire, l'eczéma constitutionnel, l'asthme... Elle surviendrait sur un terrain prédisposé "neurodystonique à prédominance vagale", sous l'influence d'antigènes spécifiques et/ou de facteurs climatiques. Les antécédents allergiques de ses migraineux existent dans 40 % des cas.

Pour VAUGHAN (1927) (cité par BERNARD, 1974) les états migraineux et allergiques sont associés dans 70 % des cas, ce même auteur estime que 85 % des migraineux ont des antécédents familiaux d'allergie. (VERMEIL et BOIS, 1970).

BERNARD (1974) retrouve lui 65 % d'associations mais il dit bien que : "ces états (migraineux) n'ont rien de commun avec ceux qu'observent les neurologues ou les gastro-entérologues. Ils sont au deuxième plan de la symptomatologie et parfois même oubliés par le sujet"., et il fait sienne la prudence de WOLFROMM qui ne veut parler que de la "composante allergique des céphalées vasculaires".

SARLES, GAUTIER et ZAFIROPOULO (1966) obtiennent 25 % de succès dans 186 migraines traitées par désensibilisation, ils proposent le terme de migraines "allergo dépendantes".

En 1939 HORTON (HORTON et Coll., 1956) avait déclenché des hémicranies par injection d'histamine, et celle-ci est le principal intermédiaire chimique intervenant dans la réaction d'hypersensibilité. Mais on sait que si elle peut être sûrement impliquée dans le "cluster headache" (son taux sanguin s'élève lors des accès), son rôle n'est qu'accessoire dans les autres formes de migraines limité à l'effet perméabilisant. (SERRATRICE, RASCOL et Coll., 1972) (FANCHAMPS, 1974 ; FONTAN, 1974).

L'allergie n'est en fait que très rarement démontrée.

Les allergies incriminées sont surtout alimentaires, en effet bon nombre de migraineux (à tort ou à raison) invoquent un aliment comme facteur déclenchant des accès. L'aliment après ingestion est dégradé par différents mécanismes enzymatiques. Ses constituants alimentaires ainsi obtenus, sont absorbés par la muqueuse du grêle puis mis en réserve et intégrés au métabolisme cellulaire. Dégradation et absorption font appel à de multiples réactions très complexes.

L'endothélium digestif constitue une vaste surface d'échanges avec le milieu extérieur et il est le siège de diverses agressions (microbiennes, chimiques,

parasitaires ...). Elles mettent en jeu le système de défense immunologique et perturbent les mécanismes enzymatiques.

Il existe souvent un conditionnement psychique pour tel ou tel aliment, ce qui constitue une composante psychosomatique. De plus certains aliments : les graisses, le chocolat, les œufs, agissent comme "révélateurs" d'un trouble pré-existant et non pas comme facteurs déclenchants.

En effet l'ingestion de graisses entraîne une chasse biliaire (la bile les émulsionne et facilite leur hydrolyse par la lipase pancréatique). Les graisses (cholagogues) créent normalement en même temps un relachement de l'Oddi (rôle de la cholecystokinine : hormone libérée par la paroi du duodénum). Or on sait qu'une chasse biliaire sur un Oddi bloqué (test dicholium-morphine de Debray) provoque une migraine. Il peut donc exister un dysfonctionnement à ce niveau.

Tous ces faits montrent à quel point il est difficile de prouver la responsabilité de l'aliment dans l'apparition des crises.

Il faut tenir compte éventuellement :

- d'un déficit enzymatique héréditaire,
- d'une perturbation enzymatique induite par agression immunologique,
- d'un dysfonctionnement du carrefour duodéno-hépato-biliaire,
- d'une composante psychosomatique.

Ces différentes hypothèses pouvant s'intriquer plus ou moins.

La réaction d'hyper-sensibilité aux aliments, une des modalités des réactions immunologiques, a été démontrée depuis longtemps, mais cette démonstration n'est que rarement retrouvée (BERNARD, 1974). Cette réaction permet en effet l'élimination de l'antigène sans que l'organisme en souffre, il existe une tolérance immunitaire acquise, et un terrain spécial (hérédité) avec des anticorps particuliers IgE et mise en jeu de "processus pharmaco-dynamiques complexes" faisant intervenir la libération de nombreux médiateurs chimiques dont l'histamine est le principal.

Qu'en-est-il des migraines alimentaires déclenchées par l'ingestion d'aliments riches en tyramine ? (BERNARD, 1974 ; BONNET, 1974 ; BONNET et NEPVOEUX, 1970). Elles ne sont pas allergiques (PERRAULT et DRY, 1974), le mécanisme est le même que pour les migraines réserpiniques (inhibition de fixation et libération de 5.H.T. à partir des plaquettes).

La migraine allergique authentique existe mais reste très rare, il faut pour la retenir, retrouver les critères de WOLFROMM (1967) BONNET (1974) : "provocations répétées par l'allergène reproduisant le même syndrome, avec efficacité du traitement par éviction de l'allergène".

D'autres allergènes peuvent être incriminés. Les poussières, les pollens, les champignons ... (hypersensibilité fongique : candida). Dans ces cas l'éviction de l'allergène donne souvent de bons résultats, il existe aussi dans ces formes des intolérances alimentaires qui à elles seules ne peuvent déclencher l'accès.

Pour BERNARD (1974) il existerait "un carrefour de réactivité". Le conflit allergène-réagine met en jeu des intermédiaires chimiques différents de ceux du processus migraineux. Néanmoins tous ces intermédiaires ont une action vasculaire, une même indication pouvant mettre en jeu l'une ou l'autre de ces 2 voies (allergie ou migraine).

Ceci paraît séduisant, mais comme VERMEIL le souligne il s'agit peut être tout simplement d'une coexistence de deux états dont on ne connaît pas assez la pathogénie.

3) Facteurs endocriniens :

L'apparition des hémicranies est contemporaine de l'installation de la puberté ; rappelons que dans beaucoup de cas ces migraines existaient déjà dans l'enfance sous forme d'équivalents migraineux. Dès lors, chez l'adolescente, puis chez la femme adulte, les accès seront rythmés par les différents épisodes de la vie génitale : menstruations, grossesses, ménopause. Ceci a été souvent

constaté mais les opinions divergent quant à l'exposé et à l'interprétation des faits.

Les migraines menstruelles (ou cataméniales) apparaissent dans la dernière semaine du cycle ou dès le début des règles. Les crises cessent avec la reprise du cycle suivant. Les hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone) sont bien sûr incriminées.

Les accès diminuent en nombre et en intensité pendant la gestation, souvent disparaissent ; cependant certaines migraines surviennent ou s'aggravent pendant la grossesse. Dans un cas, comme dans l'autre, on met plus souvent en cause les problèmes sociologiques et psychologiques inhérants à cette période, que l'imbibition hormonale gravidique.

On pense aussi classiquement que la ménopause met un terme à la maladie migraineuse et, en fait, il existe d'authentiques migraines apparaissant à ce moment là et d'autres qui s'aggravent notablement. Les facteurs psychologiques interviennent aussi.

Depuis plus de dix ans la relation entre migraines et contraceptifs oraux a été étudiée. Dans un certain nombre de cas, les œstro-progestatifs font disparaître la céphalée vasculaire pré-menstruelle ou l'influencent dans un sens favorable. Dans d'autres au contraire il peuvent augmenter la fréquence des accès ou diminuer l'efficacité d'un traitement préalablement suivi.

Chez une femme n'ayant jamais souffert de maux de tête, la migraine peut aussi s'installer à l'occasion d'un traitement contraceptif oral.

Enfin ROZENBAUM (1971) rapporte que certaines de ses patientes souffrent d'hémicranies pendant les jours d'arrêt de prise du contraceptif, et il pense que la céphalée est surtout liée à une diminution trop brutale du taux d'œstrogène et de progestérone ; il préconise d'ailleurs l'utilisation d'un produit plus faiblement dosé.

Si donc l'incidence des hormones sexuelles sur la migraine est couramment admise, le stéroïde sexuel en cause n'est pas le même pour tous.

Progestérone et progestatifs sont rendus responsables par les uns (BILLE et MASSE, 1972) ; pour d'autres, au contraire, la rémission des accès pendant la grossesse s'explique par l'excès de progestérones sécrétée par le corps jaune puis le placenta.

Certains pensent plutôt à l'action déclenchante et/ou aggravante d'un surcroît d'œstrogène ou d'un déséquilibre œstro-progestatif ; BRICAIRE et LONGCHAMPS (1966) ont montré l'action des œstrogènes sur le débit cérébral ces derniers augmenteraient ce débit et entraineraient donc la migraine. PLUVINAGE (1974) a constaté aussi une amélioration avec des produits plus faiblement dosés en œstrogènes et plus fortement en progestatifs.

Ces diverses conceptions sont déjà anciennes. Revoyons le problème à la lumière de travaux plus récents. (Ceux rapportés par PERRAULT et DRY 1975, et par FANCHAMPS 1974) :

. LINDBERG (1966) avait le premier parlé du rôle prophylactique des progestatifs. PERRAULT et DRY (1975) ont "constaté cette efficacité à maintes reprises".

. SOMERVILLE (1972) n'a pas vérifié de modifications des hémicranies pré-mentruelles avec la progestérone. Pour lui la migraine survient aussi bien avec des taux élevé de progestérone (maintenue artificiellement par injection de cette hormone) qu'avec la baisse brutale précédant les règles. Il constate l'apparition de crises quand le taux d'œstradiol baisse notablement (< 20 µg/100 ml).

Il observe aussi que si cette baisse est retardée de plusieurs jours par une injection de cette même hormone, la crise est retardée dans les mêmes délais, les règles survenant à la date prévue avant l'injection. (Chez ces malades il n'y a cependant pas d'augmentation de crises juste après l'ovulation, or il existe bien une diminution rapide des œstrogènes à ce moment du cycle).

. Les dosages pratiqués par HOCKADAY (1974) sur 3 groupes de femmes : les unes non migraineuses, les autres migraineuses avec, d'une part des migraines pré-menstruelles et d'autre part des migraines non influencées par les cycles, donnent des résultats différents. Les taux

d'hormones hypophysaires, d'œstrogènes, de progestérone et de testostérone sont sensiblement les mêmes pour les 3 groupes.

La prolactine a été envisagée comme médiateur chimique responsable de la crise (FANCHAMPS 1974) sur un faisceau d'arguments peu convaincants. NADER et ses Coll. (1974) ne parviennent pas à déclencher d'accès en modifiant le taux sanguin de prolactine.

Cette moisson de faits contradictoires explique la fragilité des hypothèses concernant le mécanisme d'action de ces facteurs hormonaux.

On a pu incriminer la rétention hydro-salée due aux œstrogènes, mais cet effet œstrogénique est discret, et n'explique d'ailleurs pas le mécanisme du déclenchement de l'accès, de même que l'hyperactivité du lobe postérieur de l'hypophyse proposée par certains.

D'autres ont pensé à une action vasculaire directe des stéroïdes sexuels, ou à une intolérance de l'organisme vis-à-vis de ces hormones.

Différentes études ont montré l'existence d'un hyperaldostéronisme secondaire discret au moment du syndrome pré-menstruel. Cet hyperaldostéronisme est semble-t-il engendré par les sécrétions du corps jaune. La progestérone qui est en effet un antagoniste de l'aldostérone, augmente légèrement l'élimination d'eau. Mais existe-t-il vraiment une hypovolémie efficace pouvant, (par diminution du flux sanguin rénal, diminution du flux glomérulaire et mise en jeu du système rénine-angiotensine) entraîner cet hyperaldostéronisme secondaire ?

Et ce dernier créant une inflation hydrique (l'augmentation de l'aldostérone agissant sur le tube distal et intensifiant la réabsorption d'eau et de Na) peut-il être tenu pour responsable des accès et comment ?

On peut simplement dire que ces facteurs endocriniens jouent un rôle, avec ou sans le concours d'autres facteurs étiologiques, quand ils agissent sur un terrain prédisposé.

4) Les facteurs psychiques (SEILHEAN, 1973) :

Depuis 1937 grâce aux travaux de WOLFF (1963) on a beaucoup parlé "du profil psychologique" particulier aux migraineux. Cet auteur distingue chez ses malades un certain nombre de traits de caractère correspondant à une personnalité de structure obsessionnelle. Il les décrit, enfants : obéissants, timides, consciencieux, souvent opiniâtres, entêtés dans ce qu'ils entreprennent ; et, plus tard (adultes) comme des êtres ambitieux, perfectionnistes, méticuleux et ordonnés, rigides sur le plan affectif, et s'embarrassant de trop nombreux scrupules. Une agressivité latente et une grande sensibilité entraveraient chez eux les rapports avec l'autre. Enfin leur niveau intellectuel serait supérieur à la moyenne.

FRIEDMAN jusqu'en 1964, dans une étude portant sur un très grand nombre de cas, retrouve cette structure obséssionnelle et insiste surtout sur la difficulté d'extériorisation de l'agressivité. (Cité par SEILHEAN, 1973).

Cependant pour beaucoup, ce profil psychologique n'existerait que dans une faible proportion.

Cette description de WOLFF n'est d'ailleurs pas spécifique aux migraineux, et se voit chez bon nombre de sujets souffrant de céphalées psychogènes.

Les migraines se rencontrent en fait chez toutes sortes de personnalités et souvent tout à fait normales ; beaucoup de malades en dehors des périodes critiques sont enjoués, optimistes, bien insérés dans leur milieu socio-professionnel.

Plutôt que de personnalité typique, il vaut peut-être mieux parler pour certains migraineux de traits de caractère, équivalents à des "défenses" contre une tension émotionnelle trop forte. (Pour SEILHEAN -1973- c'est de "mode relationnel particulier" du migraineux qui l'expose à ces tensions excessives).

Une chose est sûre : des éléments psychologiques interviennent dans le déclenchement des accès.

Les malades eux-mêmes signalent souvent ce rôle éventuel de soucis, de contrariétés, d'appréhension,

de situations conflictuelles ... Mais en fait tout ce qui fait varier cette tension émotionnelle va provoquer la crise.

La migraine du "week-end" est bien connue ; elle correspond à un relachement émotionnel. Les périodes de repos et de détente sont ainsi marquées fréquemment par une recrudescence des crises. Mais l'inverse existe aussi ; les céphalées migraineuses disparaissent pendant les vacances pour ressurgir avec la reprise du travail.

PLUVINAGE (1974) insiste beaucoup sur l'hyper-émotivité et sur la tendance dépressive.

Le lien "psycho-affectif" entre le trouble émotif et l'hémicranie ne peut à lui seul "créer la migraine" ; il ne peut que la déclencher ou la perpétuer grâce à l'action conjointe d'autres facteurs et "toujours" sur ce "terrain prédisposé" déjà évoqué. Ceci sépare en outre nettement les migraines des céphalées psychogènes où le trouble psychique crée "de toute pièce" la symptomatologie.

On peut accepter la distinction fait par SEIHLEAN entre les "migraines circonstancielles" survenant dans des conditions émotionnelles difficiles et trop intenses, et les "migraines situationnelles", "plus complexes, survenant dans un contexte de tension ancienne, non exprimées et réprimées".

Mais s'interroger sur le sens de la crise céphalalgique nous apparaît comme un faux problème.

Selon SEILBEAN (1973) ce "lien psycho-affectif" pas toujours retrouvé, peut être remplacé "par un contrôle intellectuel de l'imaginaire dont la faillite momentanée se traduirait par une crise" ; il en vient à "l'inhibition douloureuse de l'acte pensé" proposée par MARTY comme définition des céphalées. (Ce dernier rejetant d'ailleurs "du point de vue théorique les distinctions classiques et modernes entre les divers groupes étiologiques") MARTY (1959). (MARTY, cité par HENRY, GEISSMANN, SEILHEAN et CONCHOU, 1973).

L'opinion de NICK à ce propos est très tranchée, il trouve la formule : ("inhibition douloureuse de la pensée") "dénuée de véritable signification" et propose son abandon pur et simple. (NICK, 1973).

Après avoir constaté l'importance des facteurs "psychiques" sur le déclenchement des accès, on peut se demander quel est le rôle des accès sur le psychisme du migraineux ?

Tout d'abord il faut bien dire qu'une personnalité hystérique, névrotique ou autre, peut exister indépendamment du trouble organique responsable des migraines.

L'attitude à l'égard des crises peut-être l'indifférence ; ailleurs la crainte de leurs survenues peut entraîner une véritable toxicomanie (migraineux phobiques) ; le malade peut aussi organiser son existence en fonction du rythme évolutif (migraineux obsessionnel). Il peut aussi, au bout d'une longue évolution, faire des céphalées psychogènes. La douleur devient alors plus continue, plus diffuse avec souvent des irradiations postérieures assez significatives. Ce sont alors des migraines "abâtardies", "névrotisées" qui constituent chez ces vieux migraineux un mode d'évolution péjoratif. (Les accès devenant subintrant et continus).

5) Les facteurs climatiques et météorologiques :

Ils semblent moins importants, et n'ont été que très peu étudiés.

Certains migraineux ont plus de crises à certaines périodes de l'année. On peut cependant incriminer d'autres facteurs que l'influence directe des saisons : les moisissures, le pollen en automne et au printemps, les poussières de maison, le confinement en hiver, les vacances et donc le relachement de la tension psychique en été.

LOISY et ARNAUD (1970) signalent que les rechutes des malades améliorés par la crénothérapie se situent en février et en octobre.

Certains phénomènes météorologiques ont sans doute une réelle action.

L'influence du "vent du midi" dans la région lyonnaise a été rapportée par BEL (1970). Sur 414 malades, GIRARD (cité dans son étude) en trouve 9 dont les crises sont directement provoquées par ce vent. 58 autres signalent son action déclenchante en association avec d'autres facteurs. Ceci se retrouve dans différentes régions : dans le Languedoc (vent d'Espagne), dans la région de Toulouse (vent d'autan), en Autriche (le "foëhn"). Tous ces vents (comme celui du midi) soufflent en provenance du Sud, sont doux, chauds, secs et annonciateurs de pluie.

Ils ne seraient en fait que le résultat d'un phénomène plus important, qui pourrait déclencher en plus des accès céphalalgiques migraineux, des crises d'épilepsie, d'asthme, d'angor, des accidents vasculaires cérébraux, digestifs ...

Ce "phénomène météorologique" est ici intense et inhabituel. Le vent amène des "turbulences importantes" ; chaud et sec, il diminue l'hygrométrie le jour, alors que la nuit quand il se calme, l'humidité réapparaît, et quand il ne souffle plus la pluie survient.

Différents "facteurs intermédiaires" peuvent jouer, mais on ne sait pratiquement rien sur eux : ainsi la température, la lumière, les radiations ionisantes, l'attraction lunaire, les rythmes biologiques, les phénomènes magnétiques ou le rayonnement cosmique, tellurique ...

On sait que la tension artérielle diminue quand surviennent des accidents météorologiques trop brutaux. On peut invoquer une excitation des barorécepteurs, une diminution de la pression partielle d'oxygène, une modification de l'équilibre acide-base, pour expliquer ces divers processus pathologiques.

Le vent pourrait agir par deshydratation et par excitation des terminaisons nerveuses cutanées sympathiques et parasympathiques.

Les variations de pression atmosphérique, et l'ionisation de l'air ont été un peu plus étudiées.

Quand il y a de "l'électricté dans l'air", il existe effectivement une chute de l'électronégativité du sol avec augmentation des ions positifs. Ces phénomènes d'inversion de charge entraineraient différents troubles.

Les modifications de pression atmosphérique et surtout la brutalité des variations provoquent aussi différents phénomènes pathologiques. (En fait seul l'abaissement important de pression serait suivi d'effet (BEL, 1970).

Baisse de pression atmosphérique et inversion des charges ioniques de l'air mettraient en jeu deux systèmes dans le déclenchement des processus pathologiques et peut-être des accès migraineux : le système endocrinien par "la réaction d'alarme" et le système neuro-végétatif par action des amines vaso-pressives.

On voit à quel point il est difficile d'expliquer une hypothétique action du climat et des facteurs météorologiques sur le déclenchement et la pérénité des accès.

6) Autres facteurs étiologiques :

. L'hypoglycémie qui survient après un effort physique intense et prolongé entraîne parfois d'authentiques migraines. Une rapide sédation de la crise peut-être obtenue avec la simple prise de sucre. GUIHARD (1973) rapporte que "plus de cent cas ont été observés au cours des Jeux Olympiques de Mexico".

Cet élément déclenchant est à rattacher aux facteurs digestifs. (Rôle du jeûne dans la migraine, D.M. 1969).

. L'intoxication oxycarbonée peut aussi favoriser la survenue des accès. (D.M., 1969).

. L'état spasmophile latent apporte une constitution particulière, plus apte à faire des migraines. (BENAZET, 1971).

. Pour ce qui est des affections oculaires, dentaires, sinusiennes ... nous avons déjà vu qu'elles relevaient en fait d'un diagnostic hésitant.

Au terme de cette étude du terrain, on peut dégager une notion vague, mais commode. Il existerait un seuil entre deux états différents : l'un de réactivité aux différents facteurs étiologiques, l'autre de tolérance vis-à-vis de ces derniers. (PERRAULT et DRY, 1975 ; D.M., 1969).

Lorsque les crises surviennent le seuil est dépassé, et tout le problème du traitement de fond, réside dans le maintien du sujet en deçà de ce seuil de réactivité.

°.°

VII - LE TRAITEMENT

Le traitement est presque toujours médical. Dans l'ensemble les médecins restent trop pessimistes à son égard, il est efficace dans un grand nombre de cas.

Les médications mises à la disposition du thérapeute augmentent sans cesse ; nous verrons quelle place peut occuper le clonazépam (Rivotril) parmi ces nouvelles molécules.

La migraine est avant tout représentée par une douleur hémicranienne, or, paradoxalement tous les médicaments actifs sur la douleur (ou presque tous) n'ont ici qu'une action très relative. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens tel que l'acide acétyl-salicylique, l'indométacine malgrè leur importante action antibradykininique n'agissent pas ou très peu. Alors que les substances anti-migraineuses sont dépourvues d'effet antalgique et ont des propriétés très variées.

Malgré la part importante d'hypothèses, l'interprétation (souvent très incertaine) des faits permet de comprendre comment des propriétés différentes peuvent aboutir aux mêmes effets thérapeutiques. "Mais entre la pharmacologie et la clinique demeure un immense fossé : on ne connait pas, et pour cause, d'animaux migraineux, les études expérimentales ne sont pas transposables de l'animal à l'homme et souvent la pharmacologie n'explique pas les succès enregistrés". PLUVINAGE (1974).

Nous verrons d'abord le traitement spécifique de l'accès, le traitement de fond, puis celui du terrain sur lequel évolue la maladie migraineuse.

A- *Le traitement de l'accès migraineux.*

Le migraineux malgré le peu d'avantage qu'il en tire, fait grand usage ici des antalgiques les plus courants.

Parmi eux seul l'optalidon (Amidopyrine) a une réelle efficacité. Il présente cependant quelques inconvénients notamment des sensations d'euphorie et surtout le danger d'une assuétude toxico-maniaque. Cette dépendance fréquente, s'installe d'ailleurs rapidement.

Signalons que la nor-adrénaline peut arrêter une crise, mais son effet est trop bref et il faudrait l'utiliser en perfusion intra-veineuse continue! (WOLFF, 1963, FANCHAMPS, 1974).

Les dérivés de l'ergot de seigle paraissent beaucoup plus intéressants, leur efficacité est en gros de 40 à 50 %.

. L'ergotamine utilisée sous forme de tartrate d'ergotamine (Gynergène) reste le médicament le plus typique de la crise. Il est rangé parmi les alcaloïdes peptidiques de l'ergot, avec le bitartrate de méthyl-ergotamine et la dihydroergotamine (D.H.E.).

Le tartrate d'ergotamine fait partie de l'arsenal thérapeutique depuis 50 ans. En 1926 MAIER (cité par PLUVINAGE 1974) l'utilise pour la première fois comme agent thérapeutique et d'exploration. Il pensait cependant que le produit levait l'hypothétique spasme vasculaire incriminé alors dans la genèse des accès.

Ce gynergène ne peut être efficace que lorsqu'il est pris tôt, dès le début de la phase prodromique. 1 à 2 comprimés suffisent, on peut éventuellement renouveler la prise 20 minutes après environ, mais si 3 à 4 comprimés ne sont pas suivis d'effet il est inutile de majorer les doses.

La tolérance est relativement bonne. On a noté, mais rarement, des paresthésies, des crampes du membre supérieur, des phénomènes vertigineux ou nauséeux,

des vomissements, des palpitations, des douleurs abdominales ou des accentuations d'un malaise général. On peut alors recourir au même produit par voie rectale ou parentérale. Certains malades, malgré l'usage peu commode de cette dernière voie, préfèrent les injections sous cutanées ou intra-musculaires. (L'action du produit s'exerçant plus rapidement). La voie parentérale peut aussi être recommandée dans les cas particulièrement sévères.

L'efficacité est certaine, le test à l'ergotamine reste un des moyens de diagnostic.

Par voie orale en une 1/2 heure, 3/4 d'heure environ, 40 à 50 % des accès sont enrayés par ce produit.

WATERS (1970) (cité par PLUVINAGE, 1974) rapporte cependant dans une étude faite en Angleterre, l'éventualité d'un effet placebo aux doses de 2 à 3 mg per os. (1 dragée correspond à 1 mg d'ergotamine).

Cette efficacité peut être augmentée en associant au produit d'autres substances : des sédatifs, des analgésiques, des régulateurs digestifs, des antinaupathiques ; il existe ainsi actuellement dans le monde plus de 400 préparations où l'on trouve de l'ergotamine.

Il faut surtout retenir l'action de la caféine dont CHARCOT et TROUSSEAU avaient déjà montré l'effet favorable sur les accès (D.M., 1969).

L'association caféiné et ergotamine (Gynergène caféine) est active dans environ 70 % des cas (PLUVINAGE 1974). Grâce à la caféine, l'absorption du gynergène est plus rapide, et la quantité absorbée est plus importante, ceci est actuellement démontré (SCHMIDT, 1974). Les doses actives sont de 1 ou 2 dragées (1 mg d'ergotamine + 100 mg de caféine) ou d'un suppositoire (2 mg d'ergotamine + 100 mg de caféine). Comme avec le gynergène la prise peut être renouvelée 20 minutes après.

Les rares cas de toxicomanie reposent sur un cercle vicieux (douleur-gynergène-accalmie-reprise de la douleur-gynergène...).

Les contre-indications sont la grossesse, l'angine de poitrine, l'artérite, l'hypertension artérielle.

Le mode d'action est le même que celui de la D.H.E. L'action vasoconstrictive assez nette et prolongée sur les vaisseaux hypotoniques devient vasodilatatrice sur des vaisseaux hypertoniques.

Le point d'inversion de l'effet est élevé, il est le même que pour la D.H.E., cependant moins vasoconstrictive.

La contraction due à l'ergotamine (BOGAIEVSKY et SCHMITT, 1975) résulte d'une stimulation alpha-adrénergique, elle est inhibée par les alpha-bloqueurs (FANCHAMPS 1974).

L'ergotamine est un alpha-bloqueur compétitif ayant un pouvoir alpha stimulant très fort. Et donc aux doses faibles (thérapeutiques) elle potentialise l'effet des catécholamines, ce n'est qu'à fortes doses que le produit est adrénosympatholytique. De plus ce produit inhibe le recaptage de la nor-adrénaline, le taux de nor-adrénaline circulant augmente.

L'ergotamine s'oppose aussi à la dégranulation des mastocytes limitant ainsi la libération d'histamine et d'enzymes protéolytiques (PERRAULT et DRY, 1975), inhibe aussi la fixation de 5.H.T. sur les thrombocytes et la libération de 5.H.T. de ces derniers. Ainsi à côté de l'effet vasculaire direct existe aussi un effet humoral anti-sérotoninique.

Avec des doses importantes, environ le double des doses habituelles, on peut utiliser la D.H.E. dans le traitement de l'accès, pendant la grossesse, ou si il existe une intolérance à l'ergotamine, mais la D.H.E. est réservée au traitement de fond.

B- *Le traitement de fond.*

Il ne peut être mis en œuvre que lorsque les crises entravent la vie du sujet, parce qu'elles se répètent trop fréquemment et/ou parce qu'elles sont trop intenses ou trop longues. Vu la multiplicité des facteurs responsables de l'accès les médications vont exercer leur action à différents niveaux.

POur apprécier valablement l'efficacité du traitement de fond il faut tenir compte de l'évolution et des éventuelles associations migraines et céphalées psychogènes.

Tel médicament peut se révéler efficace simplement parce qu'il est prescrit pendant la période où normalement, et, indépendamment de tout traitement, le malade n'a plus mal. Au contraire tel autre n'agira pas, car le migraineux peut aussi avoir des céphalées psychogènes, dont les facteurs déclenchants sont identiques à ceux des habituelles algies vasculaires.

- *La dihydroergotamine (D.H.E.)* :

STOLL et HOFMANN l'isolent en 1943 en hydrogénant le noyau indole de l'ergotamine. Les propriétés en sont les mêmes mais à un degré moindre. La tolérance vasculaire est meilleure l'effet utéro-tonique disparaît ce qui permet l'utilisation de la D.H.E. "au long cours". (PLUVINAGE, 1974).

La posologie quotidienne habituelle est de 60 à 90 gouttes. Dans environ la moitié des cas l'effet est bénéfique. La toxicité du produit est nulle mais la prudence est de rigueur dans les contre-indications de l'ergotamine.

Le mode d'action, comme nous l'avons dit, est le même que celui de l'ergotamine, avec cependant un renforcement de l'action anti 5.H.T. aux faibles doses utilisées dans le traitement de fond. Il existe aussi un effet central et une action adrénolytique et sympatholytique plus grande (FANCHAMPS, 1974).

On pense à un effet alpha-adrénolytique central à fortes doses et à un effet stimulant alpha-adrénergique périphérique (sur la fibre lisse) à doses faibles (PLUVINAGE, 1974 ; FANCHAMPS, 1974). (La vasoconstriction ne jouant que pour les résistances vasculaires basses initialement, et restant relativement faible par rapport à l'ergotamine).

La D.H.E. est donc une médication préventive dans la mesure où elle maintient le tonus des artères

exo-craniennes à un certain niveau, elle renforce l'effet vasoconstricteur de la nor-adrénaline, et elle maintient son taux sanguin ainsi que celui de la 5.H.T. libre.

- *La dihydroergostine (D.E. 145) :*

PLUVINAGE (1974) a étudié ce produit dans le traitement de fond et le traitement de l'accès, les propriétés et les doses utilisées, sont les mêmes que celles de la D.H.E. avec d'après lui une tolérance meilleure.

- *Le méthylsergide (DESERNIL) :*

Les anti-aminiques et surtout les anti-sérotoniques (avec les antihistaminiques, adrénolytiques, antibradykinineniques, B.C. 105), occupent une place importante dans le traitement de fond.

Le Désernil qui rentre dans cette classe de médicaments est le plus puissant et le plus connu. Il a été découvert en 1958 et utilisé pour la première fois par SICUTERI en 1959 (PLUVINAGE, 1974).

Son action est presqu'exclusivement préventive. Il s'agit du 1-méthyl-butanolamide de l'acide D. lysergique. Dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle, voisin donc de l'ergotamine mais s'en différenciant par l'absence de chaine polypeptidique latérale. Largement utilisé, il a la réputation d'être dangereux, mais il faut bien dire qu'il est mal supporté surtout quand il est mal prescrit.

La posologie doit être progressive ; 1/4 ou 1/2 comprimé est donné le soir au début, pendant quelques jours, puis on augmente les doses tous les 3 ou 4 jours d'1/4 ou d'1/2 comprimé, pour arriver à la dose quotidienne d'entretien de 4,4 mg/jour ou 6,6 mg/jour (soit 2 à 3 comprimés).

Ce traitement continu, doit être interrompu impérativement tous les 6 à 9 mois et cet arrêt doit durer 2 à 3 mois, le relai étant alors pris par un autre anti-migraineux préventif des accès.

A ce prix peuvent être évités les phénomènes d'intolérance.

Ces derniers sont toutefois fréquents malgré les précautions. Les troubles digestifs tout d'abord que l'on peut prévenir en absorbant les comprimés au milieu des repas. Ce sont des nausées, des vomissements, des diarrhées ou des constipations.

Viennent ensuite les effets secondaires : asthénie, sensations de vertige, malaise vague, paresthésies diverses, troubles du sommeil, moins souvent anxiété ou fuite des idées, et rarement les hallucinations du L.S.D.

A côté de ces phénomènes d'intolérance, les accidents restent possibles. La fameuse fibrose rétropéritonéale (F.R.P.) réaction du tissu conjonctif, est assez peu souvent retrouvée. L'interruption momentanée du traitement, les signes cliniques, radiologiques et biologiques permettant dans faire le diagnostic sont autant de moyens de prévention. De plus la F.R.P. rétrocède à l'arrêt du traitement. Ces moyens cliniques sont : l'apparition d'une lombalgie (signe constant dans la F. R.P.), ou d'une vague douleur de l'abdomen, l'augmentation de la tension artérielle, la survenue de signes urinaires. On pratique une urographie intra-veineuse (U.I.V.) au moindre trouble, elle montrera alors dilatation des bassinets et/ou rétrécissement des uretères.

Quant aux moyens biologiques, il s'agit surtout de la vitesse de sédimentation, de l'azotémie et de la créatininémie. Le contrôle biologique et clinique est nécessaire tous les 6 à 8 mois.

La fibrose peut aussi, mais encore plus rarement, toucher les gros vaisseaux de la bifurcation et même l'endocarde (PLUVINAGE, 1974).

Le mode d'action est très discuté, mais il ressort que le méthylsergide est surtout un anti 5.H.T.

Il n'existe pas d'effet vaso-constricteur direct, c'est d'ailleurs pour cela que le médicament n'est pas utilisé dans le traitement des crises, mais certains malades ont remarqué néanmoins son action bénéfique au cours de quelques accès.

Parmi les effets indirects périphériques, il faut retenir :

- l'action dans le maintien du tonus vasculaire (cold pressor test ; WOLFF, 1963), le renforcement et la normalisation de l'effet des catécholamines sur les vaisseaux, sans interférer sur le recaptage de la nor-adrénaline.

L'action anti-sérotoninique a été bien étudiée par FANCHAMPS (1974). Le Désernil inhibe l'augmentation de la perméabilité, l'effet facilitant algogène de la 5.H.T., sa libération plaquettaire provoquée par la réserpine. Il préviendrait la libération de sérotonine hors des plaquettes ainsi que celles d'histamine hors des mastocytes.

Quand le taux sanguin de 5.H.T. diminue, il maintiendrait la constriction exo-cranienne. (PERRAULT et DRY, 1975).

L'unanimité n'est cependant pas faite sur les effets biochimiques du Désernil : FONTAN (1974) cite HILTON et CUMINGS (1972) pour qui le méthylsergide ne modifie pas la réduction de 5.H.T. due à la réserpine ni la fixation plaquettaire de 5.H.T.

Après avoir mis en évidence la diminution de la possibilité pour les plaquettes de fixer la sérotonine, HILTON et ZILKHA (1974), indiquent que le Désernil (et l'ergotamine) occuperaient les sites de fixation de la 5.H.T. au niveau des parois vasculaires. Les molécules de sérotonine seraient alors disponibles pour occuper les récepteurs responsables de la constriction. (PERRAULT et DRY, 1975).

Le méthylsergide a aussi une action centrale. Elle est mal connue. Le médicament traverse la barrière hémo-encéphalique : chez le rat 13 % du produit injecté en I.V. alors que le L.S.D. passe à 100 %, (DOEPFNER cité par FANCHAMPS, 1974).

Le Désernil modifie les réflexes vaso-moteurs centraux et inhibe les différentes réactions vaso-motrices.

- *Les antihistaminiques :*

Les antihistaminiques, selon PLUVINAGE (1974) "se révèlent en clinique médiocres car inconstants".

Les plus utilisés sont :

. La cyproheptadine (Périactine) qui est un sédatif nervin, antisérotoninique, anticholinergique, anti-anoréxiant. Pour expliquer cette dernière propriété on suppose que la périactine est insulino-sécrétante et qu'elle entraîne par là même une hyperglycémie compensatrice et donc une prise de poids (PERRAULT et DRY, 1975).

. La diméthothiazine (Migristène) dont l'action est sensiblement la même, mais qui agit à la fois dans le traitement de l'accès et le traitement de fond. Elle possède en effet deux niveaux d'action, sur la paroi vasculaire et au niveau central. C'est aussi un anxiolytique. Il peut entraîner des phénomènes de somnolence et être mal supporté.

. Le L.6257-Oxétorone (Nocertone). Grâce à ses propriétés : anti-sérotoninique, anti-histaminique, anti-adrénergique, anti-anaphylactique, anti-émetique, antalgique et vasodilatatrice, le fumarate acide d'oxétorone de la famille des oxépines, a été proposé tout dernièrement dans le traitement de fond de la maladie migraineuse. Il n'a aucun effet thérapeutique sur l'accès constitué.

Les auteurs (VERCELLETTO, FEVE, CHARBONNEL, 1974 ; HENRY et SEILHEAN, 1975 ; RASCOL et Coll., 1975 ; DEVIC, 1975) qui l'ont cliniquement expérimenté arrivent à peu près aux mêmes conclusions :

- La posologie moyenne va de 120 mg à 180 mg (dans les cas rebelles) soit 2 à 3 c par jour, en essayant de réduire les doses après amélioration.
- Il n'existe pas de contre-indications.
- La tolérance est très bonne, sauf apparition possible de somnolence qu'il faut éviter chez les conducteurs, les machinistes ...

- La Nocertone potentialise les effets de l'alcool.

- La prudence s'impose chez les polysensibilisés et les malades comitiaux. Cette dernière précaution est formulée par HENRY et SEILHEAN qui, travaillant sur 54 migraineux traités au L.6257, signalent que deux d'entre eux, épileptiques connus mais équilibrés par leur traitement, ont eu une recrudescence de leurs crises avec cette nouvelle médication.

- Enfin les résultats obtenus sont tous satisfaisants.

VERCELLETTO, FEVE et CHARBONNEL (1974) sur 100 migraineux obtiennent après 6 mois de traitement au minimum : 38 rémissions totales, 37 améliorations et 25 échecs.

HENRY et SEILHEAN (1975) sur 30 migraines pures donnent 60 % d'amélioration et 33 % de résultats nuls ; 50 % d'échecs pour 16 cas de migraines à manifestations névrotiques.

RASCOL (1975) sur 38 migraines obtient 10 échecs et 28 bons ou excellents résultats. DEVIC (1975) sur une centaine d'observations en obtient 30 % de très bons et 46 % de bons.

- Le Pizotifène (B.C. 105) Sandomigran (SCHAR, 1974) :

Ce dérivé tricyclique est très voisin par sa structure de la cyproheptadine. Dépourvu d'effet vasculaire direct il en possède les effets secondaires. Il a les mêmes actions anti-histaminique, anti-sérotoninique, stimulante de l'appétit et sédative avec en plus une action anti-dépressive considérée comme "douteuse" par PLUVINAGE (1974). Ce dernier déclare néanmoins : "dans mon expérience personnelle, qui remonte à plusieurs années, ce produit s'est avéré aussi actif, et même souvent plus, que le méthylsergide tout en bénéficiant d'une tolérance générale excellente". Il a les mêmes effets biochimiques que le Désernil avec en plus : diminution du recaptage de la nor-adrénaline après stimulation du nerf (BERDE, 1972) et, inhibition de la captation de 5.H.T. dans les dépôts plaquettaires. Il maintient ainsi un taux élevé d'amines circulantes, mais ne renforce pas l'effet des catécholamines.

A côté de la D.H.E. et des anti-aminiques, de nombreux autres médicaments ont été utilisés dans le traitement de fond.

- Les béta-bloqueurs (RASCOL et LAYANI, 1974) :

Comme la D.H.E. et la clonidine ils n'agissent que sur la composante vasculaire. Mais il ont aussi un effet central, PLUVINAGE (1974) rappelle qu'ils ont été conseillés dans le traitement de l'anxiété.

Le propanolol (Alvocardyl) reste le plus employé. Les doses varient entre 60 et 80 mg. Les travaux de WEBER et REINMUTH (1972) et ceux de MALVEA et Coll. (1973) (relatés par FANCHAMPS, 1974 ; PLUVINAGE, 1974 ; RASCOL et LAYANI, 1974) ont montré leur efficacité. Ils "bloqueraient" les récepteurs β adrénergiques vasodilatateurs et donc contribueraient au maintien du tonus vasoconstricteur. Ils potentialiseraient aussi l'effet des médicaments vaso-constricteurs.

Cependant certains d'entre eux (Pindolol et Practolol) ont une action intrinsèque stimulante des béta-récepteurs (on retrouve la même ambivalence d'action que pour les alpha-adrénolytiques) et cela peut expliquer les résultats contradictoires d'autres auteurs.

- Les I.M.A.O. (SERRATRICE et CREMIEUX, 1973) :

Dès 1963, PERRAULT et SIMON (1964), PERRAULT, (1963) recommandent leur utilisation dans le traitement des migraines.

Quoique très discuté leur mécanisme d'action repose surtout sur l inhibition des mono-amines oxydases. Celles-ci se retrouvent dans le sang, le conjonctif, mais surtout dans les mitochondries (au niveau de presque tous les tissus : plaquettes, cerveau : synapses adrénergiques centrales, et les axones du système sympathique). Elles sont aussi présentes dans les zones de réception des effecteurs.

Les M.A.O. inactivent la nor-adrénaline libérée des granules de stockage (reentrée) inactivent les formes oxyméthylées au niveau des effecteurs et de la terminaison nerveuse. Inactivation lors d'une sécrétion aiguë de nor-adrénaline et surtout inactivation du "sécrétat basal" avec conservation du stock granulaire (par augmentation de la synthèse des catécholamines).

En activant les M.A.O., les I.M.A.O. permettent donc l'accumulation d'amines normalement dégradées par cette enzyme, (Catécholamines et sérotinine s'accumulent de façon variable selon que la synapse sympathique est périphérique ou centrale). Les I.M.A.O. diminuent aussi la synthèse des catécholamines en supprimant la rétro-action, et permettent l'accumulation et la libération de faux transmetteurs sympathomimétiques tel l'octopamine.

On n'est cependant pas sûr que les effets thérapeutiques résultent bien de cette action inhibitrice, et il existe un effet propre à chaque I.M.A.O.

L'activité des M.A.O. plaquettaires est abaissée chez certains migraineux (il existerait un déficit enzymatique).

La sérotonine plaquettaire (99 % de la 5.H.T. sérique) peut-être libérée par agrégation plaquettaire (après une vaso-constriction). (Rôle des catécholamines et sérotonine dans l'agregation plaquettaire).

L'administration d'I.M.A.O. à des migraineux rebelles, augmente la sérotoninémie (la M.A.O. plaquettaire est cependant peu active sur la 5.H.T.).

Mais à côté de ce rôle sur le tonus vasculaire, il faut envisager l'action anti-dépressive des I.M.A.O., bien que ces derniers soient surtout des nooanalaptiques. On connait en effet l'importance des facteurs psychiques déclenchants. On ne peut pas faire toutefois la part entre l'action psychique et vasculaire, il n'existe pas d'I.M.A.O. qui n'aient qu'une action centrale ou qu'une action périphérique.

Les résultats de SERRATRICE et CREMIEUX (1973) s'accordent avec ceux de PERRAULT (1963), d'ANTHONY et LANCE (1969). Sous I.M.A.O. thérapie, environ 50 % des migraineux sont améliorés, mais ces auteurs font une sélection préalable.

Les nombreux dangers et les associations médicamenteuses dangereuses font que ces inhibiteurs de la M.A.O. restent difficiles à manier et il faut peut-être les réserver aux cas rebelles et quand la composante dépressive est importante. (PLUVINAGE, 1974).

- *Les anti-dépresseurs tricycliques :*

L'imipramine (Tofranil), clomipramine (Anafranil) désipramine (Pertofran), amytriptyline (Laroxyl, Elavil) chlorimipramine, peuvent être utilisés dans le traitement de fond. Les posologies sont inférieures à celles employées pour une véritable dépression.

PLUVINAGE (1974) et NICK (1973) arrivent séparément aux mêmes conclusions : ces médicaments augmentent l'effet de la D.H.E.

Ils maintiendraient le tonus vasculaire à un niveau normal en bloquant la réabsorption des catécholamines vaso-constrictives circulantes et en potentialisant leurs effets (DRY, 1973).

Ils se comporteraient aussi (DRY 1973) comme des parasympatholytiques et toujours selon DRY (1973) l'imipramine inhiberait la fixation de 5.H.T. par les plaquettes.

- *L'oxypertine (Equipertine) :*

Cette substance neuroleptique à action tranquilisante et sédative a été étudiée dans le traitement de fond par HENRY et SEILHEAN et BERGOUIGNAN (1970). Ils citent différents auteurs qui ont montré qu'elle entraînait une diminution de la nor-adrénaline et de la dopamine cérébrale, qu'elle inversait l'action de l'adrénaline et inhibait celle de la nor-adrénaline. Les avis

étant partagés quant à l'éventuelle baisse du taux de 5. H.T. sérique qu'elle pourrait entraîner. On peut penser néanmoins à une interaction avec la sérotonine car il existe une similitude entre les deux molécules (même structure indole), et en fait à doses élevées (20 mg/kg) l'action sur la 5.H.T. cérébrale se produirait tandis qu'à doses faibles (1 mg/kg) c'est le taux de 5.H.T. périphérique qui chuterait.

Après une première étude en double aveugle avec désernil, placebo et oxypertine (5 mg) HENRY, SEILHEAN et BERGOUIGNAN (1970) obtiennent des résultats encourageants, mais continuant leur expérimentation sur un lot de 25 malades recevant 15 mg d'equipertine par jour, pendant plusieurs mois (de 3 à 24), ils constatent un épuisement de l'efficacité du traitement et n'obtiennent que 32 % de bons résultats.

Malgré cela ils peuvent conclure qu'aux doses de 25 mg l'action sur les migraines est certaine bien qu'inférieure à celle du désernil.

PLUVINAGE (1974) utilisant l'oxypertine aux mêmes doses (de 15 à 25 mg) déclare que des "résultats encore très partiels ne donnent pas l'impression que ce médicament soit très actif".

- Le 5 hydroxytryptophane - Prétonine :

La sérotonine ne passe pas la barrière méningée, on a donc essayé d'utiliser son précurseur le 5. hydroxytryptophane qui lui la franchit aisément.

FANCHAMPS (1974) comme nous l'avons déjà signalé rapporte les bons résultats obtenus par SICUTERI (1973) chez des migraineux traités par ce produit. La posologie était de 200 mg par jour pendant 1 mois 1/2 au moins.

PLUVINAGE (1974) a expérimenté ce précurseur il y a plusieurs années pour démontrer la carence en pyridoxine chez les alcooliques. Il a alors constaté chez des sujets à la fois éthyliques et migraineux une "rémission momentanée" des accès après des doses de charge en

5.hydroxytryptophane. Cependant après l'avoir utilisé ultérieurement pour prévenir les accès migraineux de ses malades, il reste pessimiste pour ce qui est de son efficacité. Son expérience n'étant alors que limitée, il ne se prononce pas sur la valeur du traitement à long terme.

HENRY après 3 mois d'essais aux doses de 300 mg par jour n'obtient que des résultats médiocres.

- *La clonidine (Catapressan) :*

Le mode d'action à la fois périphérique et central, de cet anti-hypertenseur efficace sur le système sympathique adrénergique reste assez mal connu.

La clonidine stabiliserait les réactions vasculaires secondaires à la stimulation des alpha et béta récepteurs, et maintiendrait ainsi le tonus artériel.

C'est pourquoi elle a été proposée par WILKINSON, NEYLAN et ROWSELL (1971) (cités par FANCHAMPS, 1974), dans le traitement de fond. Ces auteurs soulignent l'efficacité plus importante du produit dans les crises tyramino-sensibles.

Mais la clonidine apparaît comme un traitement trop incertain, "susceptible même d'augmenter le nombre et l'intensité des accès" (PLUVINAGE, 1974).

C'est aussi l'opinion de DRY (1974) : "je ne pense pas être le seul a avoir essayé la clonidine dans un certain nombre de cas de migraines, et je n'ai jamais obtenu le moindre résultat. J'ai même obtenu des aggravations très notables, ce qui fait que j'ai complètement cessé de m'en servir".

C- Le traitement du terrain migraineux.

Il faut envisager tous les facteurs étiologiques constituant ce terrain, on ne peut en effet se contenter de traiter un migraineux, simplement à l'aide des médicaments énumérés dans le traitement de fond et de l'accès.

Les mesures thérapeutiques associées à la chimiothérapie seront d'un grand secours.

1) Traitement à visée digestive :

Il s'adresse aux migraineux ayant véritablement une pathologie digestive.

Il faut soulager les troubles fonctionnels des malades biliaires, les dyskinétiques, les cholitiques avec les classiques antispasmodiques, cholérétiques et cholécystokinétiques sans oublier la place importante de la crénothérapie (cure thermale, essentiellement à Vichy).

Si cette dernière thérapeutique, très ancienne, garde un aspect mystérieux pour ne pas dire empirique, il faut remarquer qu'actuellement les médecins thermaux essayent de plus en plus de comprendre le mécanisme d'action des eaux thermales. (LOISY et ARNAUD, 1970). Ils ne peuvent encore l'expliquer mais, un fait important a pu être retenu par eux. La chute du 5.hydroxy-indole acétique, principal métabolite de la sérotonine est notable et significative à la fin de la cure.

Il est bien admis aujourd'hui que la chirurgie des voies biliaires n'a aucune place dans ce traitement du terrain digestif. La cholécystectomie ne peut être faite sur le seul argument des migraines ; et, si on enlève une vésicule pour éviter des accidents mécaniques et/ou infectieux, il faut prévenir le malade qu'il n'en tirera aucun avantage pour ce qui est de ses troubles dyspeptiques et de ses hémicranies. Il aura en effet toutes les chances de rester migraineux et dyspeptique.

Chez les malades atteints de troubles intestinaux, il faut régulariser le transit avec la prescription de différents produits et de mesures d'hygiène. Là encore des cures thermales à Vichy ou à Chatel-Guyon pourront se révéler utiles.

Les excès d'alimentation ou au contraire le jeûne, le changement dans le rythme des repas peuvent aussi déclencher la céphalée, il ne faut donc pas négliger les mesures hygiéno-diététiques qui en découlent.

On a vu l'importance de certains aliments incriminés dans la genèse des accès. Les graisses trop cuites (fritures), l'alcool, les sauces grasses, les œufs, le chocolat, certains vins et fromages particulièrement riches en tyramine, pourront être exclus de l'alimentation.

Chez l'enfant où la migraine à expression digestive domine, la recherche d'un facteur étiologique alimentaire débouchera sur un traitement d'exclusion de tel ou tel aliment. (Nous avons déjà signalé le rôle joué par le lait). Dans les cas favorables, on évite ainsi le traitement médicamenteux.

On en vient à l'allergie alimentaire qui existe mais moins souvent qu'on ne le dit, et qui reste difficile à démontrer.

2) Traitement à visée anti-allergique :

Les tests cutanés ne sont pas toujours fidèles, parfois même suspects. On a vu que l'on peut tout aussi bien invoquer les substances dégradées résultant de la digestion de l'aliment incriminé.

A côté des allergènes digestifs, on ne peut en suspecter d'autres que devant des manifestations typiques d'allergie : asthme, urticaire, oedème de Quincke, coryza spasmodique, eczéma, pollinoses...

Un "faciès allergique" peut être évocateur en dehors des crises, chez certains enfants pâles, l'œil cerné, avec une langue scrotale ou une glossite marginée (CARRON et GUERRIER, 1970).

Nous avons vu la possibilité d'une sensibilisation aux poussières de maison, aux poils, aux pollens aux produits chimiques.

Là encore la démonstration est rarement faite, et la relation de cause à effet (entre allergène et crise) reste incertaine. Quoiqu'il en soit des désensibilisations ont été tentées, sans grands résultats.

Certains auteurs (PLUVINAGE, 1974) recommandent aussi l'emploi dans ces cas d'anti-histaminiques.

3) Traitement à visée endocrinienne :

Il s'inscrit d'abord dans le cadre du symptôme pré-menstruel.

L'expérience clinique apporte des faits contradictoires.

Les progestatifs peuvent soulager certains migraineux, ailleurs ils n'influencent pas le rythme et l'intensité des accès. Les œstrogènes présentent les mêmes actions contradictoires.

L'association des deux, (la "pilule"), dont la prescription entraîne souvent l'apparition d'une composante psychique surajoutée, n'a pas, elle non plus d'action univoque. La pilule se justifie dans l'éventualité d'une contraception demandée par la malade, ou pour régulariser les cycles, en espérant que la malade migraineuse figure parmi les cas favorablement influencés par cette thérapeutique. Les produits les plus faiblement dosés seront alors recommandés. (ROZENBAUM, 1971, BILLE et MASSE, 1972).

Ce traitement hormonal peut aussi être envisagé, pour les migraines dont l'apparition coïncide avec la ménopause et pour celles, qui déjà anciennes se sont aggravées, ou "abâtardies" lors du syndrome ménopausique.

L'androgénothérapie a été proposée par certains avec quelques résultats.

4) Traitement à visée psychique :

Dans tous les cas il convient de rassurer le malade. La maladie migraineuse garde un caractère mystérieux ; il faut expliquer de façon simple au sujet les quelques grands points étiopathogéniques de la théorie vasculo-humorale et lui révéler, s'il y a lieu, certains traits de sa personnalité.

Si les médicaments psychotropes n'apportent rien à la compréhension du sens des accès (SEILHEAN 1973) ils ont toutefois une très réelle utilité. La chimiothérapie est ici toujours facile à mettre en œuvre, bien

acceptée par les malades, nécessitant peu de temps et de moyens, et efficace dans les troubles psychiques mineurs, surtout quand existe une petite note dépressive.

On a vu le rôle favorisant de l'émotion, des contrariétés dans le déclenchement des accès, on a intérêt dans ce cas à abaisser le seuil de réactivité par la prescription à doses filées de sédatifs doux, de myorelaxants, d'anxiolytiques, tels que le Bellergal retard (1 comprimé le soir), le Tranxène ou le Diazépam...

Le sulpiride (Dogmatil) a doses modérées ou espacées semble avoir une action vésiculaire et vasculaire, il augmente la tolérance du tartrate d'ergotamine et peut trouver ici une bonne indication. A doses élevées on peut craindre : dysménorrhées et galactorrhées.

Parfois les troubles psychiques sont plus importants, les phénomènes d'anxiété ou d'angoisse sont au premier plan, des anxiolytiques à doses fortes peuvent dans ce cas améliorer le terrain.

Ailleurs on retiendra surtout une nette tendance dépressive avec : asthénie, aboulie, adynamie, insomnie... C'est alors aux thymoanaleptiques sous forme de Tofranil, Laroxyl (Amitriptylline) et aux I.M.A.O. que l'on fait appel.

Il faut bien dire que dans ces cas, la chimiothérapie échoue souvent, surtout pour les malades psychosomatiques, hystériques, hypochondriaques.

On peut alors envisager une psychothérapie. Le thérapeute se place dans une attitude d'écoute passive et il cherche éventuellement le trouble psycho-somatique sous-jacent. (SEILHEAN 1973). Bien souvent le malade ne saura verbaliser son trouble qu'à l'aide de ses crises migraineuses.

Le "profil psychologique" quand il existe ne peut être abordé que grâce aux techniques corporelles, aux méthodes de relaxation. On pourra ainsi mieux saisir le symbolisme de la crise et la structure psychique du sujet.

BERGOUIGNAN et DEMANGEAT ont les premiers en 1960 introduit à Bordeaux une méthode particulière, originaire d'Allemagne : il s'agit du training autogène de

de Schultz. (CONCHOU et LACOSTE, 1973). Différents stades permettent une meilleure "prise de conscience" du "vécu douloureux" du malade, et cette méthode permet de suivre l'évolution d'un symptôme une fois verbalisé. Le malade participe de toute façon, activement à son traitement ou obtient soit un renforcement de ses défenses contre son angoisse et son anxiété, soit, ses résistances diminuant on peut mieux l'aborder sur le plan psychique. Dans le premier cas le sujet contrôle mieux son angoisse et par là même la douleur qui "lui obéit" et qui n'est que la "cristallisation" de cette angoisse. La prise de conscience successive du tonus musculaire, des phénomènes vasomoteurs, du rythme cardiaque, respiratoire, du péristaltisme intestinal, des variations vasomotrices cérébrales modifient de toute façon les conditions de survenue de l'hémicranie.

Dans le second cas : d'amoindrissement des résistances, on peut passer plus facilement au stade suivant de la psychothérapie verbale relationnelle.

DEUXIEME PARTIE

LE CLONAZEPAM / RO. 05. 4023. / RIVOTRIL

De 1964 à 1969, GASTAUT et son école effectuent un "screening" systématique de 16 benzodiazépines dont 4 sont déjà commercialisées (chlordiazepoxide : Librium, oxazepam : Seresta, - nitrazepam : Mogadon, - diazepam : Valium) et 12 nouvellement synthétisées.

Il ressort de cette étude comparative que le Clonazepam (ou Rivotril) est apparu comme un anti-convulsivant aux "qualités idéales", actif aussi bien par voie orale que parentérale (GASTAUT : 1970, 1973 ; LEBOULANGER 1972).

Au cours d'un symposium, tenu à Marseille en avril 1972, sur l'activité anti-épileptique du clonazepam GASTAUT a pu comparer ses propres résultats avec ceux obtenus par de nombreux auteurs, les critères d'efficacité ayant été sensiblement les mêmes. C'est principalement à ces travaux que nous allons nous référer.

Le Rivotril occupe une place très originale parmi les anti-comitiaux, puisqu'il échappe à la classification classique selon laquelle il existe deux catégories d'anti-épileptiques : ceux qui sont actifs sur le petit mal et ceux qui le sont dans le grand mal, ces deux groupes de médicaments étant généralement inefficaces dans les crises survenant au cours d'encéphalopathies

de l'enfant (syndrome de West, syndrome de Lennox et Gastaut). Nous verrons, en effet, que le clonazepam exerce son action sur toutes les formes d'épilepsie.

I- PRESENTATION DU PRODUIT :

Dénomination commune internationale : CLONAZEPAM.

Nom de spécialité : RIVOTRIL (Laboratoire ROCHE).

Numéro de code (en phase expérimentale) : RO. 5. 4023.

Il se présente :

- en comprimés quadrisécables dosés à 2 mg.
- en ampoules injectables dosées à 1 mg.
- en gouttes (1 goutte correspondant à 0,1 mg).

Toutes ces formes sont inscrites au tableau A.

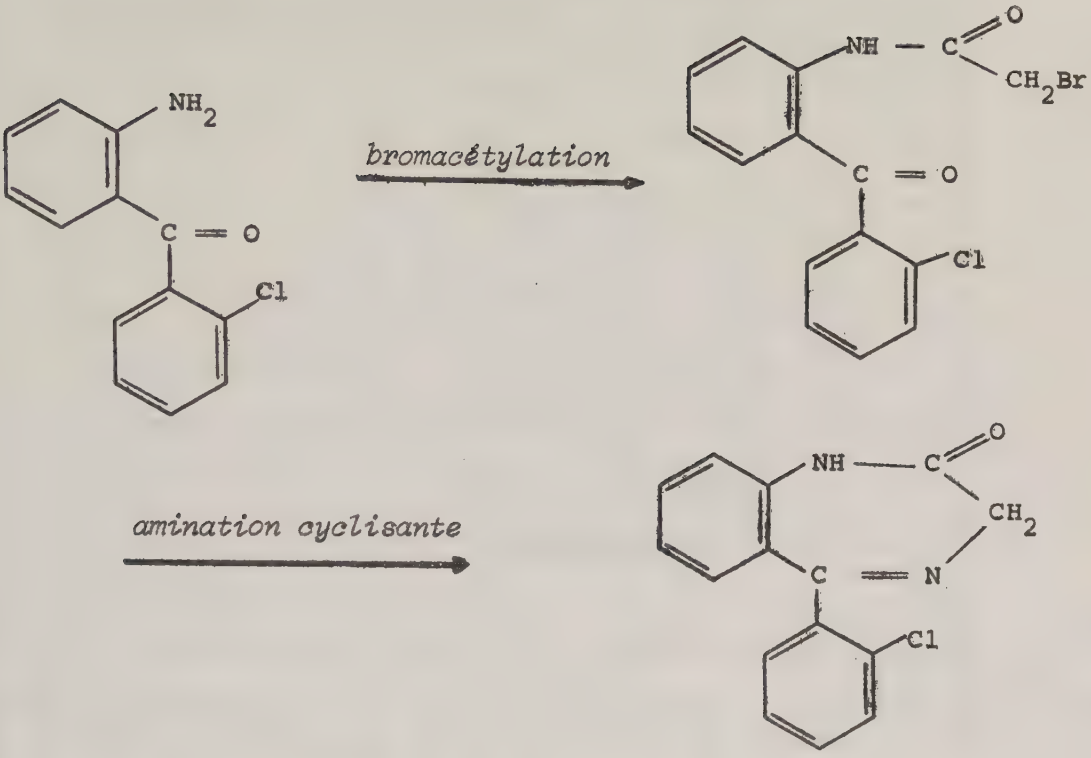
II- CARACTERISTIQUES CHIMIQUES ET PHYSIQUES :

Le clonazépam fait partie de la série des benzodiazépines.

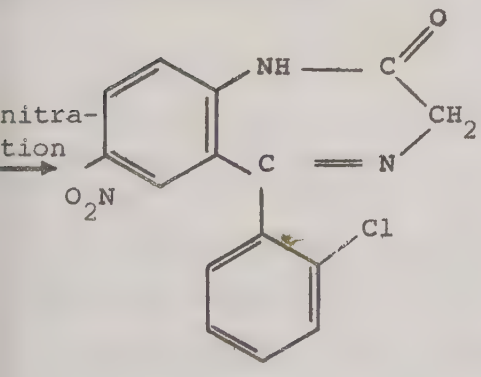
Sa formule est la suivante :

(chloro-2 phényl)-5 nitro-7 oxo-2 3H, benzo- (f) diazépine-1,4 (I H)

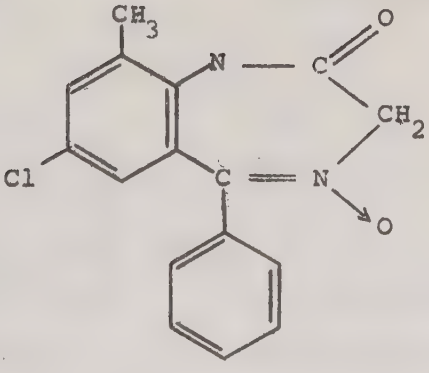
Sa synthèse est obtenue après bromacétylation, amination cyclisante, puis nitration et recristallisation :



La formule développée du Rivotril est très voisine de celle du Valium (Diazépam)

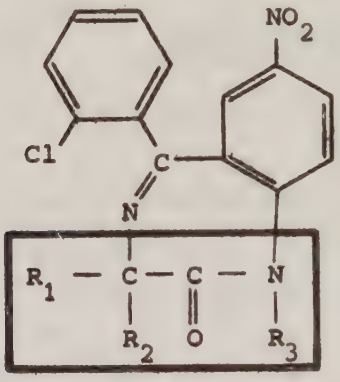


formule développée du RO. 05.4023 après recristallisation

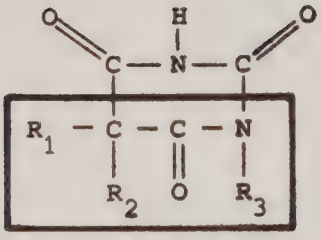


formule développée du diazépam (Valium ®)

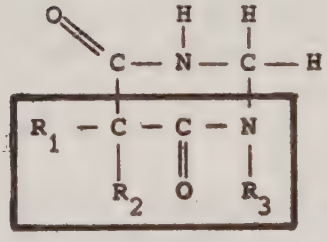
De même, il existe une analogie structurale entre le clonazépam et d'autres grands anti-épileptiques (BLUM J.E. et Coll., 1973).



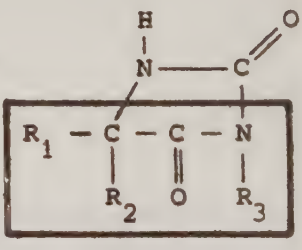
Clonazépam



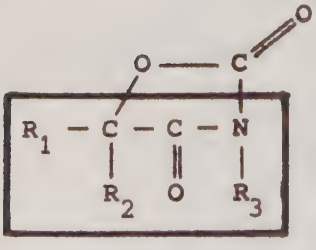
Phénobarbital



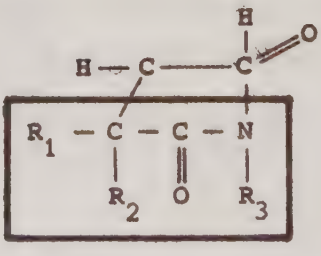
Primidone



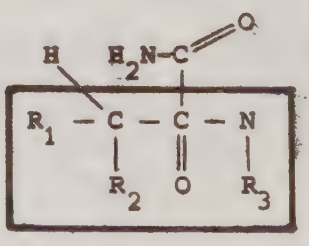
Diphénylhydantoine



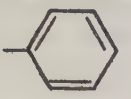
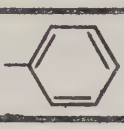
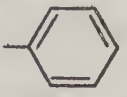
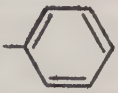
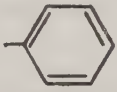
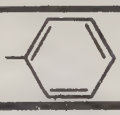
Triméthadione



Phensuximide



Phénacémide

	R 1	R 2	R 3
Clonazépam	- H	- H	- H
Phénobarbital		- C2 H5	- H
Primidone		- C2 H5	- H
Diphénylhydantoïne			- H
Trimétadione	- CH3	- CH3	- CH3
Phensuximide		- H	- CH3
Phénacémide		- H	- H

Le clonazépam est une poudre cristalline, fine, inodore et jaunâtre, insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et le chloroforme.

Il existe divers procédés d'identification et de dosage.

III- *PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIE.*
(Expérimentation chez l'animal)

a) *Propriétés pharmacologiques :*

De nombreux auteurs ont étudié les *propriétés anti-convulsivantes* du Rivotril.

D'après LECHAT et Coll. (1970, le RO. 5. 4023 a une action "sensible" et sélective à la dose de 0,2 mg/kg et "per os", sur les différents symptômes progressivement observés chez la souris, après perfusion de pentétrazole. Le pentétrazole, convulsivant connu, provoque des clonies palpébrales, du grattage, des tremblements, puis des mouvements cloniques, des crises cloniques et toniques, enfin la mort possible de l'animal.

Par contre, toujours selon LECHAT et toujours chez la souris, le clonazépam, même à doses élevées, ne protège pas contre les effets convulsivants de la strychnine et de l'électro-choc supra-maximal.

Chez le rat, cet auteur obtient confirmation de la "très grande efficacité" du RO. 5. 4023. sur les propriétés convulsivantes du pentétrazole. Une étude plus fine électro-encéphalographique, chez ce même animal, souligne cette efficacité, aussi bien à l'égard des grandes crises convulsives que des polypointes-ondes.

Enfin LECHAT note une durée d'action du clonazépam, chez la souris, qui va de 5 à 8 heures, pas d'effet retard, ni de diminution de l'activité en traitement prolongé, ni de modification du catabolisme avec l'induction enzymatique du phénobarbital associé.

Deux modes de convulsivités expérimentales ont été étudiées par CAZZULO et Coll. (1970), sur 36 chats adultes : - d'une part, le test à la strychnine, - d'autre part, la stimulation électrique de l'amygdale.

Des "informations approximatives mais significatives" montrent l'efficacité anti-convulsivante du clonazépam capable de modifier la transmission et la diffusion à partir d'un foyer cortical. A la dose de 1 mg/kg l'activité convulsive disparait pendant l'injection intraveineuse du produit. L'action, au niveau de la surface stimulée par la strychnine, est nettement supérieure à celle du Valium ou du Mogadon.

L'action sur les post-décharges, obtenues par stimulation électrique du nucléus basal de l'amygdale, est nette à doses faibles. L'auteur envisage une "profondeur" et une "extension probable" de cette action. Il qualifie l'action anti-convulsivante du Rivotril de

"très évidente" et pense à "un contrôle possible ou probable des systèmes ou circuits à la base de la pathodynamique de l'anxiété dans ses manifestations polymorphes".

VUILLON-CACCIUTTOLO et Coll. (1970) situent l'action du RO. 5. 4023, vis-à-vis du cardiazol, chez le chat, entre celle du Librium et celles du Valium et du Mogadon. A l'inverse de ces trois derniers produits, selon eux, le RO. 5.4023 favoriserait l'apparition de rythmes lents plus facilement que de rythmes rapides (au niveau notamment de l'hippocampe dorsal du chat). Le clonazépam élèverait le seuil de la réaction d'éveil et semblerait plus proche des barbituriques que des autres benzodiazépines, tout en gardant une "similitude d'action" avec celles-ci.

La "note technique" du Rivotril, éditée par les Laboratoires Roche, rapporte cette action préventive sur les convulsions provoquées par le pentétrazole, mais aussi sur les convulsions secondaires à l'électrochoc.

Chez le rat, et sur les convulsions obtenues par injection intra-péritonéale de cocaïne, l'action du Rivotril est nette pour 2 mg/kg et très nette pour 5 mg/kg.

Chez le chat, le clonazépam élève le seuil convulsivant de l'électrochoc maximal, inhibe instantanément la diffusion controlatérale des convulsions provoquées par application de strychnine sur le cortex. Il inhibe aussi la durée et la diffusion des post-décharges provoquées par stimulation amygdalienne.

Les autres propriétés pharmacologiques connues du clonazépam sont :

- un effet myorelaxant faible (test de la grille inclinée chez la souris),
- une action très nette sur l'agressivité,
- une action sur le système cardio-vasculaire qui est réduite à une baisse, légère, de la tension artérielle.

L'effet myorelaxant et l'action sur l'agressivité ont été démontrés par de nombreux travaux, notamment ceux de SCHALLEK W., SCHLOSSER W., RANDALL L.O. (1972 et 1974).

L'effet sur le système cardio-vasculaire est commun à d'autres benzodiazépines.

SCHALLEK, SCHLOSSER et RANDALL (1972) montrent l'action de la chlordiazépoxide sur la contraction du muscle cardiaque (effet inotrope négatif à fortes doses). RANDALL, SCHALLEK, STERNBACH et NING (1974) démontrent son action hypotensive (expérience sur des singes). L'effet hypotenseur du valium (expérience sur des chats) a été mis en évidence par ces mêmes auteurs depuis plusieurs années.

Pour VUILLON-CACCIUTTOLO et Coll. (1970), qui l'ont expérimenté sur des chats, le Rivotril n'a pas d'action hypotensive et ne modifie pas le rythme cardiaque. Quelle que soit la dose injectée à l'animal, ils n'ont pas trouvé de modifications du rythme cardiaque ou de l'E.C.G. Pour des doses de 0,08 mg/kg, la pression artérielle varia peu et dans le sens d'une hypertension (110/120 mm de Hg avant la drogue ; 120/140 mm de Hg, 7 minutes après). Avec une dose supérieure, (1 mg/kg), la pression se stabilise autour de 130/160 mm de Hg.

b) *Toxicité et tératogénèse.*

La toxicité aiguë reste très faible, comme en témoignent les D.L. 50 rapportées dans les notes techniques des Laboratoires Roche.

Ces D.L. 50, per os, atteignent 4.000 mg/kg chez la souris et le rat, 2000 mg/kg chez le lapin. En intra-péritonéale, elles sont de 800 mg/kg chez la souris et de 100 mg/kg chez le singe.

Aucun effet toxique n'a été signalé chez le rat après administration continue de 1.000 mg/kg pendant 6 semaines et de 50 mg/kg pendant 78 semaines. De même, aucun phénomène toxique organique ou hématologique n'apparaît chez le chien après 78 semaines d'administration quotidienne de 10 mg/kg. (BLUM J.E. et Coll. 1973).

Avant l'accouplement, et pendant 63 jours, 1 à 5 mg/kg de RO. 5. 4023 ont été administrés par voie orale chez le rat mâle, les mêmes doses ont été données

à la femelle 14 jours avant l'accouplement. La fertilité est restée la même et on n'a pas noté d'effet tératogène chez le fœtus. Il n'y a pas, non plus, d'effet tératogène sur les fœtus de lapins, mâles et femelles, soumis à des expériences identiques (BLUM J.E. et Coll., 1973).

IV- PHARMACOCINETIQUE ET METABOLISME.

82 % à 98 % du clonazépam administré "per os" est absorbé.

La concentration plasmatique maximale est atteinte de 3 à 12 heures après l'administration (études faites avec le produit marqué et relatées dans les notes techniques des Laboratoires Roche. (Note technique - Rivotril (1973) ; Rivotril (Roche) (1972).

La moitié du produit marqué est éliminée par les urines dans les 3 jours qui suivent l'administration.

Le temps de demi-élimination rénale varie de 32 à 38 heures. On retrouve dans les fèces 9 à 26 % du produit marqué durant les 7 jours qui suivent l'administration.

Les métabolites ont été mis en évidence chez l'homme par les études chromatographiques en couche mince.

La biotransformation se situerait au niveau du foie, et les métabolites (il ne semble pas persister de clonazépam inchangé dans le sang) seraient excrétés par la bile, repasseraient dans le sang après avoir traversé la muqueuse intestinale et gagneraient le rein qui les élimine préférentiellement comme nous l'avons vu.

La chromatographie en phase gazeuse, les immuno-dosages, permettent maintenant la mesure du taux sanguin des anti-convulsivants. Cette mesure, selon LOISEAU et Coll. (1975) "devrait être possible, en France, de façon courante, dans un avenir pas trop éloigné".

La demie-vie, à savoir : le temps mis par le médicament pour passer de la concentration sérique maximale à la moitié de celle-ci, est de 24 à 48 heures (LOISEAU et Coll., 1975). Elle est donc très longue, si bien, "qu'en théorie", une prise quotidienne serait suffisante. Nous verrons plus loin qu'en fait, il faut souvent fractionner les doses.

La concentration sanguine du Rivotril est très faible. Le taux sanguin utile est de 25 à 30 ng/ml, le taux sanguin toxique, de 50 ng/ml.

Le taux sanguin utile est stable au bout de 4 à 8 jours. Le rapport entre le taux sanguin et les doses administrées l'est aussi. (Ces chiffres sont donnés par les auteurs cités plus haut : LOISEAU et Coll. 1975).

C'est d'ailleurs en raison de la stabilité de ce taux que le dosage plasmatique, qui est difficile, est rendu peu utile. Il est cependant nécessaire d'y avoir recours dans certains cas d'intoxications patentes, ou plus souvent latentes.

L'intoxication aiguë, accidentelle ou volontaire, ressemble beaucoup à celle provoquée par les autres benzodiazépines : somnolence, ataxie, jusqu'au coma vigil, à très fortes doses.

V- MODE D'ACTION.

Le mode d'action du clonazépam reste pratiquement inconnu. Il se situerait à des niveaux très différents du névraxe (BOUDOURESQUES et Coll. 1971). Cependant le lieu "électif" d'action du Rivotril, comme celui des "benzodiazépines analogues", est supra-spinal (TSENG et C.S. WANG, 1971).

Il semble qu'un double "profil d'action", agisse de façon symptomatique. Le RO. 5. 4023 provoque "une diminution ou une suppression des décharges épileptiques

souvent proportionnelles à l'amélioration clinique" (GASTAUT, 1970). Cet auteur précise que cette diminution ou cette suppression sont évidentes, pour des décharges de pointes-ondes des crises généralisées, et encore plus évidentes pour des décharges obtenues par stimulation lumineuse intermittente (S.L.I.). Il considère même le Rivotril comme spécifique de la photosensibilité.

Le Rivotril agit aussi sur l'activité cérébrale de base. Dans les régions antérieures du scalp, le Rivotril entraîne l'apparition de rythmes rapides et d'amplitude faible, de 13 à 18 cycles par seconde (GASTAUT, 1970). Ces rythmes sont semblables, bien que plus importants, à ceux obtenus avec d'autres anti-épileptiques (Phéno-barbital, Hydantoïne) ou d'autres benzodiazépines anti-épileptiques (Valium, Mogadon). L'action du RO. 5. 4023 sur le fonctionnement cérébral peut être vérifiée grâce à l'apparition de ces rythmes rapides ; néanmoins, GASTAUT précise que leur survenue ne signifie pas forcément l'arrêt de la crise.

L'effet anti-convulsivant a été étudié, d'un point de vue expérimental, chez l'homme (POIRE et ROYER 1969, POIRE et BECK, 1973). L'injection intra-veineuse de RO.5. 4023 modifie éventuellement les réponses électro-encéphalographiques paroxystiques évoquées par stimulation lumineuse intermittente sur un grand nombre de sujets, évidemment photosensibles. Elle modifie aussi les réponses paroxystiques spontanées et l'activité électro-encéphalographique de fond.

L'effet est le même qu'avec les autres benzodiazépines (chlordiazépoxide, diazépam et nitrazépam) : apparition d'activité rapide de bas voltage, blocage immédiat des paroxysmes évoqués et spontanés.

Si l'action est comparable à celle des benzodiazépines analogues, le RO. 5. 4023 agit cependant à doses 10 fois plus faibles que le diazépam et le nitrazépam et à doses 100 fois plus faibles que le chlordiazépoxide.

Le Rivotril agit aussi plus longtemps. Ce produit est donc très intéressant, puisque, à doses égales, sa toxicité est à peu près la même que celle du diazépam. GASTAUT (cité par VUILLON-CACCIUTTOLO, 1970) dans la "Vie Médicale"(1970) considère que les propriétés anti-convulsivantes du Rivotril, injecté dans la veine, sont seulement cinq fois supérieures à celles du Valium et du Mogadon.

POIRE et BECK (1973) comparent aussi l'action du Rivotril avec celle d'autres benzodiazépines, d'une part, chez l'animal sur l'état de mal convulsif expérimental pentétrazolique, et d'autre part chez l'homme sur l'état de mal induit par hypoglycémie dans un but thérapeutique, et sur des charges électro-encéphalographiques obtenues avec des drogues convulsivantes connues (Pentétrazol ou Bémégride).

Les doses nécessaires pour obtenir un effet semblable à ceux du diazépam et du nitrazépam sont moindres, et dans le même rapport de 1 à 10. Il en va de même avec le chlordiazépoxide pour lequel le rapport est de 1 à 100.

Les photo-myoclonies provoquées chez les éthyliques, les sujets psycho-névrotiques, les traumatisés crâniens sont supprimées avec 1/10ème à 1/2 ampoule de RO. 5. 4023.

L'efficacité sur les mouvements myocloniques se situerait (BOUDOURESQUE et Coll., 1971) au niveau des afférences corticales, dont le produit tendrait à bloquer les activités, et au niveau cortical où il favoriserait la survenue de rythmes lents.

Cette double activité, différente de celle du Valium et en contradiction avec les résultats de GASTAUT cités plus haut, est également rapportée par VUILLON-CACCIUTTOLO (1970).

VI- RESULTATS CLINIQUES.

GASTAUT considère le clonazépam comme un antiépileptique "polyvalent", actif sur tous les types de crises. Il a remplacé le Valium dans cette indication (GASTAUT, 1975). Les résultats sont bons dans 63 % des cas, sur un total de 1850 observations, les crises disparaissent ou sont réduites d'au moins 80 % (GASTAUT, 1973).

a) *Indications.*

1) dans l'état de mal épileptique :

Ce même auteur pense qu'il est "de loin, le plus efficace" dans cette indication.

Il précise "que tout médecin praticien devrait avoir dans sa trousse deux ampoules de Rivotril afin de pouvoir l'affronter où et quand que ce soit" (GASTAUT, 1975).

Il avait démontré, dès 1969, qu'une ampoule de Rivotril suffisait, dans la plupart des cas, pour interrompre cet état de mal en quelques secondes.

Ses résultats favorables dans 80 % des cas environ (1973) ont été confirmés par de nombreux auteurs (BECK et TOUSH, 1973 ; TRIDON et WEBER, 1973 ; OLLER-DAURELLA, 1973 ; GIARDINI et GUARESCHI-CAZZULLO, 1973).

2) dans les différentes formes d'épilepsie :

. <u>absences typiques du petit mal</u> :

Sans être un médicament majeur du petit mal, le Rivotril (ainsi que le Dépakine) donne 30 à 40 % de bons résultats dans ce cas précis (GASTAUT, 1975).

GASTAUT recommande de l'utiliser en première intention, avant les succinimides (Zarontin) ou les diones. En effet, ces "anti-petit mal" majeurs et spécifiques, efficaces dans 60 à 80 % des cas, possèdent de nombreux effets secondaires à éviter. Bien sûr quand le clonazépam et (ou) le dipropylacétate de soude (Dépakine) échouent, il faudra avoir recours à eux, ceci étant affaire de spécialistes.

De nombreux auteurs soulignent l'efficacité du Rivotril dans le petit mal. Certains résultats (NEGRIN, RAVENNA et SEMERANO, 1973) sont exceptionnels : "disparition totale et durable des crises" dans 7 cas de petit mal pur traités par Rivotril seul, à des doses de 2 à 6 mg par jour.

D'autres sont extrêmement bons, puisque, sur 59 cas de petit mal, associés, pour la plupart, à des crises de grand mal, ou myocloniques, et résistants aux succinimides et aux diones, OLLER-DAURELLA (1973) obtient la disparition des absences dans 16 cas et leur diminution d'au moins 80 % dans 18 autres cas.

D'autres résultats, enfin, sont simplement bons (BONDUELLE et SALLOU, 1973 ; BOUDIN et Coll., 1972 ; LOISEAU et HENRY, 1972).

. épilepsies myocloniques :

La plupart des médicaments anti-myocloniques agissant insuffisamment et de façon transitoire, dans la mesure où le Rivotril supprime les crises myocloniques ou les réduit d'au moins 80 % (ce qu'il fait dans 52 % des cas, GASTAUT, 1973), il présente un intérêt considérable dans cette forme de comitialité.

BONDUELLE et SALLOU (1973) relatent quelques "observations privilégiées" dans le petit mal myoclonique où le Rivotril, sans obtenir de résultats statistiquement considérables, transforme, dans ces cas heureux, "véritablement la vie du patient". Certaines myoclonies de syndromes neurologiques rares semblent également être bien influencées par le Rivotril :

- syndrome d'Unverricht-Lundborg (GASTAUT, 1970 ; BEAUSSART et Coll., 1973),
- syndrome de Ramsay-Hunt (GASTAUT, 1970).

et, en dehors de la comitialité : syndrome de Lance et Adams (BOUDOURESQUES, 1971).

. grand mal :

Toujours selon GASTAUT (1973), 33 % de bons résultats sont obtenus avec le clonazépam, aussi bien dans le grand mal primaire que secondaire.

En outre, le Rivotril ne favorise pas l'apparition de crises de grand mal dans l'association

grand mal, petit mal, ce qui est un avantage sur les autres "anti-petit mal".

De nombreux auteurs confirment cette efficacité. Les uns considèrent que l'action du Rivotril est satisfaisante principalement dans le grand mal, les autres estiment qu'elle est identique dans le grand mal et le petit mal (BEAUSSART et Coll., 1973 ; BOUDIN et Coll., 1972).

L'effet du Rivotril est considéré comme excellent dans les épilepsies généralisées secondaires "particulièrement dans les crises toniques et atoniques du *syndrome de Lennox et Gastaut* (GASTAUT, 1975).

Dans le *syndrome de West*, redoutable lui aussi et pas toujours bien influencé par l'A.C.T.H. et les corticoïdes, le Rivotril fait disparaître totalement les crises dans 25 % des cas.

Dans les *épilepsies partielles*, crises partielles à symptomatologie élémentaire (crises focales) et complexe (crises psychomotrices), les résultats sont également favorables dans 49 % des cas (GASTAUT, 1973).

De plus, le Rivotril ne facilite pas la généralisation, mais, au contraire, l'entrave.

D'après SCHELLERT (1973), les épilepsies à symptomatologie élémentaire représentent, avec le petit mal, les meilleures indications du clonazépam en monothérapie.

En considérant les succès obtenus avec cet anti-épileptique "polyvalent", on peut codifier ses principales indications :

- Etat de mal épileptique,
- Absences du petit mal,
- Grand mal,
- Crises myocloniques,
- Crises focales (à symptomatologie élémentaire),
- Encéphalopathie épileptogène de l'enfant. (Syndrome de West et de Lennox-Gastaut).

LEBOULANGER estime (1973), qu'étant donné les habitudes thérapeutiques, il faut réserver le Rivotril en monothérapie, aux indications suivantes : absences du petit mal, épilepsie myoclonique, syndrome de Lennox et Gastaut.

GASTAUT, comme nous l'avons signalé, préconise son utilisation en monothérapie de première intention, dans les absences du petit mal.

Il rappelle :

- qu'il est utilisable en association avec d'autres anti-épileptiques dans les autres formes de maladie,
- qu'il est "quasi-spécifique" du syndrome de Lennox, et,
- qu'il est le meilleur médicament de l'état de mal.

b) *Précautions d'emploi.*

(Contre-indications et incompatibilités) :

Comme tous les psychotropes, ce produit potentialise les effets de l'alcool. Le malade doit être prévenu de ces réactions, imprévisibles , possibles.

Comme les autres benzodiazépines, le Rivotril peut être dangereux pour les conducteurs de véhicules ou pour les machinistes, à cause de la diminution des "réflexes" et de la somnolence qu'il peut entraîner.

Une contre-indication absolue : la myasthénie.

Le traitement doit être suivi très régulièrement. L'arrêt, éventuel, doit se faire par paliers progressifs.

c) *Epuisement de l'effet anti-convulsivant.*

Comme la plupart des anti-comitiaux (les barbituriques échappant à cette règle), l'effet du Rivotril qui apparaît très rapidement, peut s'épuiser.

Dans l'ensemble, ceci ne se produit que dans une faible proportion, 10 % des cas seulement, un tel épuisement survenant en moyenne 3 mois après le début du traitement.

"L'observation des patients suivis depuis un an ou plus apprend qu'au delà de 6ème au 7ème mois, on ne voit plus qu'exceptionnellement survenir d'épuisement, ni, non plus, d'effets retardés d'intolérance". (BONDUELLE et SALLOU, 1973).

TOUSCH (1973), sur un total de 186 observations (formes sévères traitées par le Rivotril) note "10 cas de diminution partielle d'efficacité et 35 cas de diminution d'efficacité ayant entraîné l'arrêt du traitement", ce qui représente 28 % d'épuisement de l'effet au 15ème mois, pour des formes résistantes (syndrome de Lennox, petit mal et formes complexes), avec une nette prédominance de cet épuisement dans les 6 premiers mois.

L'auteur signale, en outre, qu'un arrêt transitoire du traitement (de 2 semaines au moins) ou une augmentation des doses, ou (et) une association avec un autre anti-épileptique, permettent souvent de retrouver l'efficacité du début.

Enfin, pour GASTAUT (1973) et pour OLLER-DAURELLA (1973), cette "inefficacité secondaire" est moins "rapide et régulière que celle qui est propre au nitrazépam et surtout au diazépam" (GASTAUT).

d) Propriétés anxiolytiques.

Le clonazépam a aussi des propriétés anxiolytiques. Les améliorations de l'état thymique et du comportement ne sont cependant pas fréquentes. BONDUELLE (1973) ne les retrouve que "dans moins d'un tiers des cas traités". Mais, selon cet auteur, elles sont remarquables.

Il convient de rapporter cette action, soit à la diminution ou à l'arrêt d'autres traitements (barbituriques) lors de prescription de clonazépam, soit à l'action propre de ce dernier.

VII- TOLERANCE.

La tolérance clinique est imparfaite au début, car apparaissent des effets sédatifs dans un tiers des cas environ.

La tolérance s'améliore ensuite pour une même posologie (PEPIN et FABIANI, 1973).

Pour BEAUSSART et Coll. (1973) ces effets existent 42 fois sur 91 cas. Il s'agit de manifestations hypno-sédatives en rapport avec une susceptibilité individuelle : somnolence, fatigue, hypotonie musculaire. Elles semblent moins fréquentes si on atteint la dose efficace progressivement.

Il en découle diverses règles de prescription

- dose d'entretien obtenue progressivement en 3 semaines,
- fractionnement en 3 ou 4 prises (la dose la plus importante étant donnée le soir),
- adaptation de la posologie à l'âge et à la forme d'épilepsie.

Les autres manifestations sont beaucoup plus rarement observées. Elles surviennent souvent avec des doses élevées, ou traduisent l'accentuation d'un trouble pré-existant :

- enconbrement bucco-pharyngé quelquefois noté chez certains nourrissons encéphalopathes.
- ataxie, troubles divers de la coordination, état confusionnel (GIARDINI et GUARESCHI-CAZULLO, 1973 ; BEAUSSART et Coll., 1973).
- un effet paradoxal est parfois signalé (BEAUSSART et Coll., 1973) fait d'agitation, d'agressivité, d'excitation, il régresse avec une diminution des doses. GASTAUT (1970) signale cet effet paradoxal exceptionnel, il s'agit parfois d'un renforcement des crises pouvant aboutir à un état de mal. "Encore plus paradoxal est le fait que ce renforcement concerne ... seulement le type de crise qui réagit le mieux au RO. 5. 4023!" (GASTAUT). Il ajoute, et c'est pour lui "le comble du paradoxe", que l'état de mal, s'il se constitue cède très rapidement à une injection intra-veineuse du même produit.

L'effet musculo-relaxant peut quelquefois entraîner une expiration insuffisante, mais aucun auteur ne signale de détresse respiratoire chez le nouveau-né.

L'effet dépresseur respiratoire n'existe que dans certains états de mal rebelles, où la posologie du Rivotril doit nécessairement être très élevée.

Dans l'ensemble, cette tolérance clinique est satisfaisante. Quant à la tolérance biologique, tous les auteurs s'accordent à reconnaître qu'elle est excellente.

Les contrôles hématologiques, urinaires, hépatiques n'ont décelé aucune anomalie. GASTAUT n'a observé (1970) aucune "altération significative de la formule sanguine du type de celles que procurent les succinimides et les diones".

VIII- POSOLOGIE.

La posologie quotidienne du Rivotril, utilisé comme anti-épileptique, doit être comprise entre 0,10 et 0,15 mg/kg. (LOISEAU, BRACHET-LIERMAIN et HENRY, 1975).

Cette posologie reste individuelle. Elle dépend donc du poids, mais aussi de l'âge, de la forme d'épilepsie et de la chronologie des crises. Elle doit être comme nous l'avons signalé, progressive au début, pour aboutir, en 3 semaines environ, à la dose efficace. Elle doit aussi tenir compte de la tolérance individuelle et des réactions cliniques.

Le fractionnement en 3 ou 4 prises est nécessaire dans la plupart des cas ; quelquefois, dans certaines épilepsies d'éveil, une prise unique, le soir, est possible.

La voie parentérale reste réservée aux états de mal. Dans ces cas, la posologie moyenne efficace est, pour l'enfant :

- d'une demi-ampoule en injection intra-veineuse lente,
- et d'une ampoule, dans les mêmes conditions, chez l'adulte.

Ces doses sont bien sûr, répétables en fonction des besoins, soit en injection intra-veineuse, soit en injection intra-musculaire.

TROISIEME PARTIE

TRAITEMENT DE QUELQUES CAS DE MALADES CEPHALALGIQUES (SURTOUT MIGRAINEUX) PAR LE CLONAZEPAM

Cet essai thérapeutique est essentiellement motivé par le souci, constant chez le clinicien, de toujours rechercher de nouvelles molécules efficaces dans la migraine.

Si dans les névralgies, le choix du clonazépam considéré comme un anti-épileptique majeur et polyvalent, se justifie pleinement, son utilisation dans les céphalées vasculaires et psychogènes peut sembler à premiere vue inattendue ou fortuite, ou peut-être légitime pour certains.

Il nous a donc paru opportun, pour éviter toute équivoque (la majorité des neurologues distinguant actuellement très nettement les deux affections), d'analyser dans un premier temps :

- les relations entre migraine et épilepsie.

Nous résumons ensuite :

- différents travaux d'auteurs, Sud-Américains et Suisses pour la plupart, ayant utilisé le Rivotril dans des névralgies du trijumeau (DUFRESNE, 1974-1975 ; MENDIZABAL et RUGIERO, 1974 ; VASQUEZ de NEGROTTO et Coll., 1974),

dans des douleurs fulgurantes notamment de la sclérose en plaques (TOURNILHAC et DORDAIN, 1974), et dans quelques cas de migraines (BERNALES et CRUZ, 1974 ; et HEDRI, 1975).

Puis nous exposons :

- notre matériel d'étude,
- les effets secondaires observés,
- et les résultats de l'enquête.

I- MIGRAINE ET EPILEPSIE.

Depuis plus d'un siècle, on a maintes fois cherché à établir un lien de parenté entre migraine et épilepsie.

Pour RIBAUT et GREZES-RUEFF (1971) le trait d'union entre les deux affections reste principalement d'aspect paroxystique et l'origine encéphalique des troubles, les longs intervalles inter-critiques, les antécédents héréditaires et familiaux, l'association chez un même malade constituant entre elles autant de points communs. Selon eux, cette association peut exister :

- soit sous forme "d'alternances épilepsie-migraine",
- soit sous forme de "crises de migraine accompagnée qui peuvent avoir la signification d'une épilepsie".

SERRATRICE et Coll. (1973) ont aussi recherché un "mécanisme commun aux deux crises" quand elles coexistent chez un même malade. Ils ajoutent aux deux précédentes formes qu'ils appellent respectivement "alternantes" et "intriquées", une troisième forme "séquentielle", dans laquelle la crise migraineuse est immédiatement suivie d'une crise comitiale.

De telles observations existent incontestablement dans la littérature ; les auteurs cités plus haut en citent quelques unes qui leur sont propres. Ils proposent, à partir d'elles, "un mécanisme commun aux deux

crises" : il s'agit essentiellement de "la dépression corticale de LEAO"(1945). C'est BASSER (1969) (cité par RIBAUT et GREZES-RUEFF, 1971 et SERRATRICE et Coll., 1973) qui fit le premier ce rapprochement. Chez un lapin, on obtient expérimentalement, après stimulation électrique ou mécanique du cortex, une réponse caractérisée par une diminution de l'activité électrique corticale. Cette dépression s'étend lentement aux régions voisines et de proche en proche ("dépolarisation en avalanche"). La récupération de l'activité initiale se fait, elle aussi, lentement, et, pendant cette dépression, "une autre activité de type différent peut survenir, ressemblant de très près à ce que donne l'épilepsie expérimentale". (RIBAUT et GREZES-RUEFF, 1971). "Cette dépression pourrait devenir convulsivante sous l'effet de certains facteurs (CO_2, Acétylcholine, Pilocarpine)" (SERRATRICE et Coll., 1973).

Selon ces auteurs, le rôle du potassium à l'échelon cellulaire et celui des variations de débit cérébral local, "bien qu'encore mal précisés, sont soupçonnés". (La dépression de Leao s'accompagne de vaso-dilatation piale et d'augmentation du flux sanguin).

Le scotome de la migraine ophtalmique serait une des manifestations de cette dépression corticale. (RIBAUT et GREZES-RUEFF , 1971). (Le type de propagation et la vitesse d'extension du scotome : 3 mm/min. sont les mêmes dans les deux cas).

Ce mécanisme "commun" se développerait "à travers un même substrat génétique dans le cortex". Finalement, il dépendrait de l'état anato-fonctionnel debase,plus que de la stimulation et expliquerait "la variabilité des réponses sémiologiques" et "le déroulement de la crise migraineuse et (ou) épileptique".

SERRATRICE et Coll. (1973) ajoutent cependant "qu'il ne permet pas l'assimilation totale, notamment en raison de sa brièveté, de l'absence de point de départ localisé et de la dispersion aussi bien corticale que thalamique du processus migraineux".

Le débat a été conduit assez loin ; il a donné lieu à une large polémique et reste ouvert. *Cependant la tendance de la majorité des neurologues est, aujourd'hui de séparer très nettement épilepsie et migraine.*

Les études statistiques de PASTEUR-VALERY-RADOT, CHRISTIANSEN, HAMBURGER, relatées par G.A. SEGUR (1959), RIBAUT et GREZES-RUEFF (1971) portent sur la répartition familiale ou héréditaire ou sur le contexte étiologique présidant à une telle coexistence. Elles n'ont pas été concluantes, à la suite de résultats contradictoires, l'association migraine et épilepsie fut alors considérée comme purement fortuite.

Si l'on considère, en outre, la très grande fréquence de la migraine et celle de l'épilepsie, on est, pour le moins, surpris par la rareté de cette association. De statistiques déjà anciennes citées par les auteurs précédents ainsi que par SERRATRICE et Coll. (1973), il ressort qu'elle n'est pas plus significative qu'elle ne l'est pour d'autres affections.

Le point d'achoppement reste la migraine accompagnée.

Certaines manifestations prodromiques évoquent, en effet, l'épilepsie focale, ou, comme le disent RIBAUT et GREZES-RUEFF (1971) "un paroxysme fonctionnel en foyer d'origine encéphalique".

Cependant :

- même si les manifestations sensitives de la migraine accompagnée se répètent chez un même malade et d'un accès à l'autre,
- même si la crise se résoud spontanément sans séquelle comme c'est la règle dans la comitialité essentielle,
- la crise d'épilepsie sensorielle se différencie nettement de l'accompagnement sensitif de la migraine.

Nous avons déjà souligné la rapidité d'élaboration de la marche Bravais-Jacksonienne et la sobriété de son expression par rapport aux paresthésies rencontrées dans la migraine accompagnée. NICK, dans sa mise au point sur "les limites de la migraine" (1974) est assez précis à ce sujet : "celle-ci (l'épilepsie focale) peut comporter effectivement des troubles sensitifs de type cortical et des troubles du langage comme la migraine accompagnée, mais le déroulement épileptique est bref, il dure de 1 à 2 ou 3 minutes au maximum et il n'y a pas de céphalée

post-critique. Cette différence d'évolution temporelle est le point essentiel qui suffit sur le plan pratique pour faire le diagnostic".

L'étude électro-encéphalographique a également permis de clarifier le débat.

FISCHGOLD, HAZEMAN et GUELFI (1966) concluent que les résultats de cette étude sont "assez cohérents". Leur conclusion s'appuie sur leurs propres travaux et sur tous ceux entrepris avant eux (ceux de GIBBS et LENNOX, 1938, de STRAUSS et SELINSKI, 1941, de SALOMON et Coll., 1942, d'ENGEL, 1944, de DOW et WHITTY, 1947, de ROGER et ROGER, 1949, de WEIL, 1952, etc...).

G.A. SEGUR, dans sa thèse (1959) en fait une revue détaillée. SERRATRICE et Coll. (1973) les énumèrent à peu près tous.

Si contradiction il y a, ce n'est pas dans les résultats, mais bien dans la "démarche électro-encéphalographique" et, comme ajoute si bien FISCHGOLD (1966), "ceci a suffi pour éloigner la plupart des cliniciens qui demandent aux techniques paracliniques instrumentales un complément de précision et non un complément de confusion".

FISCHGOLD et Coll. (1966) isolent sur 11.694 E.E.G., enregistrés entre 1956 et 1961, 137 tracés de migraineux. Parmi ces 137 E.E.G. ils ne retrouvent que 7 tracés anormaux et latéralisés. 64 sont normaux ; 66, "à la limite du normal", ne sont pas significatifs et ils n'en tiennent aucun compte. Ils ajoutent à ces tracés un cas, ultérieur à cette série, pris pendant une crise migraineuse. Les signes cliniques focaux et les E.E.G. concordent dans les 8 observations. Les anomalies électriques qui pouvaient, selon eux, correspondre aux perturbations vasculaires de la migraine sont minimes : rythme alpha moins ample, ondes delta polymorphes, ondes lentes isolées.

Les auteurs accordent cependant "plus d'importance à ces signes électriques minimes, localisés et passagers, mais en concordance anatomique et chronologique avec les troubles cliniques associés, qu'à une grosse

réaction diffuse à l'hyperpnée qui peut se trouver sur des sujets n'ayant accusé aucun signe de migraine, d'épilepsie ou d'autre affection du cerveau".

En effet, la confusion nait de la connaissance imparfaite et limitée que l'on a du tracé chez le "sujet normal". De plus l'E.E.G. ne peut donner le diagnostic de migraine.

Or WEIL (1952) (cité par G.A. SEGUR, 1959 ; SERRATRICE et Coll., 1973, FISCHGOLD, 1966 et dans le Dictionnaire de la Migraine, 1969) a isolé en 1952, la "migraine dysrythmique". elle est caractérisée, selon lui :

- du point de vue E.E.G., par l'apparition, sur un rythme de fond souvent perturbé, de paroxysmes lents de grande amplitude (diffus et exagérés à l'hyperpnée),
- du point de vue clinique, par la rareté des antécédents familiaux, l'âge parfois tardif de la survenue, la possibilité de syncopes et d'aphasie d'accompagnement, l'existence d'un facteur psychosomatique important,
- du point thérapeutique, par la sensibilité aux anticonvulsivants et la résistance au tartratre d'ergotamine,
- enfin, du point de vue de sa fréquence, par sa rareté : 8 cas sur 83 (SEGUR, 1959), 8 tracés avec anomalies maximales sur 31 "véritables migraines", soit 26 % (FISCHGOLD, 1966).

Rappelons avec FISCHGOLD que des travaux ultérieurs ont montré 20 à 75 % de tracés intercritiques "anormaux" chez des malades ayant reçu ce diagnostic, cependant que d'autres travaux donnaient le même pourcentage de ces mêmes anomalies d' E.E.G. chez des sujets normaux.

Ce débat purement académique tient donc surtout au fait que l'association entre migraine et épilepsie est possible ;-mais il s'agit d'une simple coïncidence ;-et aussi au fait que la physiopathogénie respective de ces deux maladies reste très imparfaitement connue.

Quoi qu'il en soit, ce rapprochement, longuement controversé a sans doute été un des critères du choix des anti-épileptiques dans le traitement de la maladie

migraineuse. Il était donc normal d'expérimenter le Rivotril dont nous avons souligné les vertus anti-comitiales.

Mais, à partir de l'expérimentation clinique, nous ne pouvons tirer argument en faveur de la fiabilité d'une telle association. Nos résultats cliniques positifs ne permettent certainement pas de conclure dans ce sens et d'affirmer que "migraine et épilepsie sont les deux faces d'un même trouble fonctionnel cérébral". (PLUVINAGE, 1969). La réciproque serait vraie, elle aussi.

Actuellement, les traitements spécifiques se font rares. Le mécanisme d'action de beaucoup de médicaments reste en grande partie obscur, c'est le cas des benzodiazépines en général et du clonazépam en particulier. Il convient donc de rester très prudent avant de proposer de tels arguments, "a fortiori" lorsque l'on utilise ce produit dans deux affections dont nous avons dit que l'on ignorait tout ou presque tout de leur étiopathogénie.

Comme nous l'avons vu, on accorde donc de moins en moins d'importance aux "dysrythmies mineures" aussi fréquentes chez les "sujets normaux" que chez les migraineux. "Tout au plus peut-on", avec PLUVINAGE (1969), "considérer cette dysrythmie cérébrale comme traduisant une instabilité fonctionnelle des centres nerveux favorisant des réponses vasomotrices intenses". La dysrythmie apparaitrait donc comme étant un facteur favorisant ; un de plus ! pouvant interférer sur le "terrain" de la maladie migraineuse.

II- LES QUELQUES TRAVAUX DEJA ENTREPRIS.

J.J. DUFRESNE (1974-1975) administra du Rivotril à 46 malades souffrant de névralgies crâniennes diverses :

. 14 névralgies essentielles du trijumeau,
. 4 " symptomatiques du trijumeau,
. 1 " essentielle du glossopharyngien,
. 4 " post-zostériennes,
. 7 " sus ou sous orbitaires ou occipitales,
. 6 hémispasmes de la face avec douleur,
. 10 érythroprosopalgies (céphalées histaminiques de Horton).

Il obtient les résultats suivants :

- action anti-névralgique :

. remarquable dans 15 cas,
. bonne dans 20 cas,
. et nulle dans 11 cas.

Les résultats les meilleurs étant enregistrés surtout dans les névralgies essentielles du trijumeau.

Sur 14 névralgies essentielles du trijumeau : 7 résultats excellents, 4 bons et 3 nuls.

Les 10 cas d'érythroprosopalgies concernaient des formes quasi permanentes, et non, saisonnières, comme c'est la règle habituellement. Il s'agissait de malades masculins dont les crises, en moyenne 3 à 4 par jour, résistaient aux antisérotoniniques. Pour cette indication les résultats furent excellents dans 1 cas, bons dans 7, et nuls dans 2.

La posologie et la durée du traitement ont été fonction de l'affection en cause, de la tolérance et de la réponse au médicament, mais les doses d'entretien ont varié entre 2 et 6 mg pro die et dans tous les cas administrées lentement et progressivement.

Pour ce qui est des effets secondaires, ils ont été les mêmes que ceux précédemment décrits, et enregistrés surtout en début de traiement.

MENDIZABAL et RUGIERO (1974) ont traité 6 malades atteints de névralgies essentielles du trijumeau, pendant 15 à 60 jours par ce même produit.

Là encore les doses ont été lentement progressives, et variaient comme précédemment entre 2 mg dose initiale pro die, et 6 mg, dose d'entretien pro die.

Dans 2 cas ils obtinrent une réduction complète des crises, et dans 4 autres, ils améliorèrent notablement ces dernières.

Le Rivotril leur est apparu utile dans cette indication, même si les malades sont réfractaires aux différents autres traitements (Carbamazépine : Tégrétol, Diphényl-hydantoïne : Solantyl).

Ils recommandent, pour éviter l'effet hypnosédatif un délai de 2 à 3 semaines pour atteindre les doses d'entretien, en partant de doses initialement faibles.

12 cas de névralgies du trijumeau ont été traitées par O. VASQUEZ DE NEGROTTO, DALMAS et DE NEGROTTO (1975) (9 formes typiques et 3 atypiques).

Le clonazépam s'est avéré réellement efficace dans 66 % des cas. Ces auteurs arrivent aux mêmes conclusions et recommandent l'emploi du Rivotril en première intention, vu son absence de toxicité aux fortes doses qu'ils utilisèrent (de 6 à 18 mg par jour) par rapport aux autres anti-convulsivants généralement actifs dans cette indication.

Les effets secondaires ne sont apparus qu'avec une élévation rapide des doses devant l'intensité de la douleur, et ont été considérés par eux comme légers et transitoires et n'ont en tout cas pas entraîné d'arrêt du traitement.

Le Rivotril semble aussi être efficace dans les douleurs fulgurantes (TOURNILHAC et DORDAIN, 1974). Il a été essayé, avec succès pour des sensations de décharges électriques avec secousses cloniques et pluriquotidiennes, chez un malade atteint de sclérose en plaques ainsi que chez des malades souffrant de douleurs fulgurantes des membres inférieurs quotidiennes ou pluriquotidiennes. Les doses administrées étant de 2 à 3 mg pro die sauf dans 1 cas où la posologie fut de 10 mg par jour dans un premier temps pour être réduite ensuite à 4 mg par jour.

DUFRESNE (1974) a aussi utilisé le clonazépam dans divers syndromes douloureux sans localisation céphalique (polyneuropathies douloureuses, myélopathies, douleurs tabétiques, sciatalgies sur arachnoidites etc...).

Sur 33 cas, il obtint 8 résultats excellents, 13 bons résultats et 12 résultats nuls.

Dans l'étude de BERNALES er CRUZ (1974), 10 malades céphalalgiques sont traités par le clonazépam.

. 4 sont atteints de migraine et d'épilepsie,
. 2 sont atteints de migraine classique (Jaqueca clasica ou classic migraine des anglo-saxons),
. 2 sont atteints de migraine commune (common mig.),
. 1 de migraine tensionnelle,
. 1 autre de céphalée traumatique.

Le médicament a été prescrit aux doses initiales de 0,5 à 2 mg selon la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 0,5 à 5 mg en 2 à 3 prises par jour. D'autres médicaments ont été donnés en même temps (anti-épileptiques dans 4 cas, médicaments pour la migraine dans tous les cas).

Les résultats furent positifs pour les 10 malades, et obtenus rapidement en 5 à 20 jours. L'amélioration n'a pas dépendu de l'ancienneté des symptômes, ou du traitement préalable, et les migraines rebelles aux différents autres médicaments ont répondu positivement au Rivotril. Cette amélioration persista dans tous les cas durant une période allant de 3 mois (9 cas) à 15 mois (1 cas). La suspension du traitement a entraîné chaque fois une recrudescence douloureuse évidente qui permet aux auteurs de conclure à une dépendance de l'action préventive du produit.

Ils expliquent la positivité invariable des résultats par le fait que la majorité de leurs malades presentait une activité électro-encéphalographique paroxystique (8 cas) ou par le fait que cette majorité constituait un groupe homogène jusqu'à un certain point. (Les 2 résultats restants : E.E.G. : normal, et E.E.G. : non fait, étant inclus dans l'étude comme simple référence).

Ils ont d'ailleurs intentionnellement choisi ces 8 cas, dont ils font des "migraines dysrythmiques". S'ils reconnaissent que cette appellation est loin de faire l'unanimité, (elle est même abandonnée par la plupart des auteurs) ils soulignent cependant que la migraine est considérée comme le prototype du trouble fonctionnel paroxystique et que sa distinction d'avec l'épilepsie s'établit en considérant les modifications électriques, altérations du type comitial focal ou centro-encéphalique, et la réponse aux anti-convulsivants. Il leur paraît cependant difficile d'assimiler deux mécanismes apparemment bien différents : mécanisme neuro-vasculaire dans le cas de migraine, et mécanisme nerveux dans celui de l'épilepsie.

Enfin il nous faut parler du travail de HEDRI (1975) qui conclut lui aussi à l'efficacité du Rivotril dans le traitement de quelques cas de migraines. Selon l'auteur des doses réduites seraient à la fois nécessaires et suffisantes dans cette indication.

Il administre à ses malades 2 fois 0,5 mg de Rivotril par jour, il les contrôle toutes les semaines. Il obtient 7 bons résultats chez des malades migraineux, et un résultat nul chez une malade souffrant de céphalée psychogène (dernier cas dans le tableau).

Le clonazépam soulage le plus souvent des patients au bout d'une semaine. Pour les malades dont les crises disparaissent totalement, ils prévoit un arrêt progressif du traitement au bout de 4 mois, pour ceux chez lesquels quelques accès persistent, il recommande un traitement à long terme.

Il ne semble pas avoir observé de phénomènes d'intolérance chez ses 8 malades. Nous reproduisons ici le tableau d'Hédri, dans lequel il résume les différents cas traités.

Tableau I - Résumé des patients soignés

Patient	*âge en années*	*sexe*	*effet de Rivotril*	*fréquence des attaques*	*médicaments ou traitements préalables mais sans effet*	*médicaments absorbés en même temps*
G.T.	30	F	en 1 semaine	avant :1 fois par sem. maintenant sans symptômes	Cafergot Saridon Tégretol	-
Sch.K.	32	M	en 3 1/2 semaines	avant : tous les 2 jours, maint.: sans symptômes	-	
V.G.	27	F	en 1 semaine	avant :3 fois par sem. maintenant :1fois par mois	Tonopan Migristène	Lexotanil 1 x 3 mg le soir
L.M.	43	F	en 1 semaine	avant : tous les 10 jours maint.:seulement avant les règles	Treupel Cafergot	Limbitrol 4 capsules (1, 1, 2)
F.G.	32	F	en 1 semaine	avant : 1 à 2 fois par sem. maint. sans symptômes	Alcacyl Melabon Migristène	-
E.R.	29	M	en 1 semaine	avant : tous les jours maint. sans symptômes	Melaforte	Tacitin 5 3 x 1 dragée par jour
K.R.	25	F	en 1 semaine	avant : tous les jours maint. sans symptômes	Melabon Seranex Forte Contra-Schmerz	Limbitrol 4 capsules par jour
G.V.	32	F	-	tous les jours, sans succès	Tonopan Saridon Lioresal Parafon Chiropratique Rayons X	Lexotanil1,5 3x1 comprimé par jour

III- MATERIEL D' ETUDE.

Notre matériel d'étude comprend 42 malades qui ont été traités par le clonazépam (Rivotril). Le choix des patients s'est effectué selon différents critères que nous allons étudier.

Nous verrons ensuite les modalités relatives à ce traitement : durée, posologies, thérapeutiques associées, surveillance.

A- *Choix des malades :*

1) Critères de choix :

a) Le caractère "empêchant des céphalalgies" :

Parmi les 42 malades, 37 souffraient de céphalées et 5 de névralgies diverses.

. 37 céphalées dont :

- 29 migraines pures,
- 2 céphalées lésionnelles à symptomatologie vasculaire nette,
- 6 céphalées psychogènes, avec pour chacune d'elle, une composante vasculaire plus ou moins prononcée.

Dans un grand nombre de cas, il s'agissait de céphalées intenses, fréquentes, persistantes ou en train de s'aggraver. Beaucoup de malades migraineux présentaient des crises depuis de très nombreuses années, et celles-ci constituaient réellement chez certains un handicap à toute vie normale.

. 5 cas de névralgies crânio-faciales diverses, choisis à titre purement comparatif.

Ces 5 névralgies étaient sévères, et 4 de ces malades avaient déjà reçu sans succès, un traitement classique : carbamazépine (Tégrétol) et/ou déphénylhydantoïne (Solantyl, di-hydan).

b) Inefficacité préalable des anti-migraineux classiques :

Quand un migraineux consulte pour des crises sévères, quand en plus toutes les thérapeutiques ayant fait la preuve de leur activité dans ce domaine n'ont pas été essayées, il devient difficile de prescrire un produit dont on ne connaît pas, à priori, l'efficacité.

Il s'agissait donc, surtout de malades dont les céphalées sévères avaient déjà résisté à de nombreux traitements.

Tous avaient déjà été traités pour leur "maux de tête". 2 de ces 37 patients avaient eu un traitement non spécifiquement anti-migraineux ; les 35 autres avaient reçu au moins 1, et beaucoup plus souvent, plusieurs des produits suivants :

- D.H.E., Désernil, Migristène, Avlocardyl ou Visken, I.M.A.O., Nocertone, Dogmatil, Tricycliques.

- *Désernil :*

26 cas sur 35,prescrit progressivement aux doses usuelles de 2 à 3 comprimés par jour. 13 fois l'efficacité du Méthylsergide fut nulle, 3 fois elle fut moyenne puis insuffisante. Pour les 10 cas restants, il y eut : 4 épuisements d'effet, 5 intolérances au produit nécessitant l'arrêt du traitement, 1 bon résultat, mais avec obligation d'arrêt, le désernil ayant été dans ce cas prescrit trop longtemps de façon continue.

- *D.H.E. :*

25 cas sur 35, le plus souvent la posologie fut de 3 fois 30 gouttes par jour :

- inefficacité:14 fois,
- épuisement d'effet : 2 fois,
- efficacité relative ou insuffisante : 9 fois.

- *Dogmatil* : 10 cas sur 35.

  . inefficacité : 4 fois,
  . efficacité relative : 4 fois,
  . intolérance : 2 fois (Galactorrhée et diminution de la libido).

- *Nocertone* : 5 cas sur 35.

  . 2 cas d'intolérance,
  . 1 épuisement d'effet,
  . 1 inefficacité,
  . 1 efficacité relative.

- *Visken* : 3 cas sur 35.

- *Avlocardyl* : 4 cas sur 35.

  . inefficacité : 2 fois,
  . intolérance : 2 fois,
  . épuisement d'effet : 2 fois,
  . efficacité relative : 1 fois.

- *I.M.A.O.* : 2 cas sur 35.

  . inefficacité : 2 fois.

- *Migristène* : 5 cas sur 35.

  . inefficacé dans 4 cas, relativement efficace dans 1 cas.

- *Dérivés tricycliques* : 5 malades avaient eu un traitement anti-dépresseur à base de (Tofranil, Anafranil ou Laroxyl) dans tous les cas d'efficacité moyenne ou bonne.

2) Répartition des malades :

a) Répartition selon le sexe. (Tableau I).

Parmi les 37 cas de céphalées, nous avons une très forte proportion de femmes : 30 femmes pour 7 hommes (soit 81 % de femmes et 19 % d'hommes).

Les 5 névralgies se répartissent ainsi : 4 hommes pour 1 femme.

b) Répartition selon l'âge. (Tableau I).

L'âge des patients variait entre 30 et 60 ans, pour la plupart.

Sur les 37 cas de céphalées :

. 3 avaient entre 20 et 30 ans,
. 15 avaient entre 30 et 40 ans,
. 10 avaient entre 40 et 50 ans,
. 8 avaient entre 50 et 60 ans,
. 1 seul avait plus de 60 ans.

3 des malades souffrant de névralgies avaient entre 30 et 60 ans, les 2 autres avaient plus de 60 ans.

c) Répartition selon les indications. (Tableau II).

Les 5 névralgies se répartissent ainsi :

. 1 névralgie faciale,
. 1 névralgie du glosso-pharyngien, (diagnostic réservé : en fait origine psychogène dans ce cas),
. 1 névralgie sus-orbitaire,
. 2 névralgies sous-orbitaires.

Parmi les malades céphalalgiques, il n'y a pas de cas de céphalée histaminique de Horton, ni de céphalée vasculaire post-traumatique.

Le diagnostic de migraine pure a été porté, en se référant aux critères suivants :

- ancienneté des céphalées,
- antécédent familial de migraine,
- effet suspensif de la grossesse et/ou rythme cataménial,
- topographie hémicranienne,
- douleur pulsatile,
- horaire matinal des crises,
- caractère cyclique des accès,
- prodromes,
- facteurs déclenchants,
- signes d'accompagnement.

Nous avons donc :

- 20 migraines pures ainsi réparties :
  - . 20 migraines communes,
  - . 4 migraines ophtalmiques,
  - . 4 migraines accompagnées,
  - . 1 migraine digestive.

- 6 céphalées psychogènes, ou "tensives", à symptomatologie dépressive, névrotique ou anxieuse, avec pour 3 d'entre elles, un élément vasculaire manifeste.

- 2 céphalées lésionnelles à symptomatologie migraineuse :
  - . atrophie occipitale droite dans le territoire cérébral postérieur (foyer de ramolissement),
  - . angiomatose neuro-cutanée, encéphalotrigéminée de Sturge-Weber-Krabbe.

d) Répartition selon l'état inter-critique :

Les 5 malades souffrant de névralgies présentaient des accès très rapprochés, pratiquement sub-intrants, sur un fond douloureux permanent.

Pour les 3 névralgies sus et sous orbitaires, le traitement par le Rivotril fut le dernier traitement médicamenteux envisagé avant l'infiltration alcoolique de la branche terminale du trijumeau, incriminée.

Parmi les 37 malades souffrant de céphalées :

- 24 ne souffraient pas en dehors des accès, les
- 13 autres présentaient un mauvais état inter-critique, les obligeant à prendre tous les jours pour certains, des antalgiques classiques (aspirine, véganine...) ou des antalgiques plus spécifiquement anti-migraineux (optalidon,, migwell, gynergène ...). 7 d'entre eux gardaient en effet, en dehors des crises un fond douloureux permanent, les autres du fait d'une aggravation récente pour la plupart, avaient des accès quotidiens ou quasi-quotidiens.

e) Répartition selon les antécédents personnels des patients :

Les antécédents médicaux et chirurgicaux des 5 malades traités pour des névralgies étaient les suivants :

. plombs de chasse dans le territoire sous-orbitaire (n° 5),

. surdité bilatérale secondaire à une ostéospongiose opérée en 1974 (récupération partielle de l'audition) et symptomatologie névralgique utilisée dans le cadre d'une dépression larvée (n° 6),

. artérite (névralgie apparue après extration dentaire 5 ans auparavant) (n° 15),

. affection sinusienne (fente dentaire dans le sinus) (n° 20),

. antécédent O.R.L. mal précisé, séquelle d'intervention sur le nerf sus-orbitaire : enfoncement sinusien frontal gauche et fixation hypochondriaque probable.

Pour les malades porteurs de céphalées, nous retrouvons :

. 13 cas sans antécédent personnel,
. 5 femmes ménopausées (la migraine s'est "abatardie" pour l'une d'elle à ce moment-là, pour une autre l'apparition de la migraine a correspondu à la ménopause),

. 2 dysfonctionnements thyroïdiens,
. 2 dysfonctionnements ovariens,
. 1 cas de césarienne et ligatures des trompes,
. 4 dysfonctionnements vésiculaires (2 hypotonie, 1 lithiase + cholécystectomie, 1 cholestérolose),
. terrain allergique dans 3 cas,
. troubles otologiques dans 3 cas,
. 1 cas de tétanie,
. 1 autre de spasmophilie avec terrain névrotique,
. 1 cas d'antécédent psychiatrique important,
. 1 ulcère de l'estomac ancien,
. 2 sinusites et 1 cas de déviation de la cloison nasale.

Nous parlerons du profil psychique des malades au cours de l'analyse des résultats.

3) Présentation globale :

. Tableau I : signalétique

. Tableau II : nosologique.

a) Tableau I - signalétique

n°	nom	sexe	âge	profession
1	BE... B	F	39	sans
2	BE... M	F	51	sans
3	BE... F	F	33	sans
4	BO... M	F	44	femme de ménage
5	CAS...	M	46	cafetier
6	CHA...	F	34	sans
7	COL...M	F	23	employée S.S.
8	CO... M	F	43	sans
9	CO... H	F	56	sans
10	DE OL..	F	42	employée de maison
11	DE M...	F	30	manutentionnaire
12	DU L...	F	29	ouvrière
13	EI... M	F	33	agent technique
14	GO... L	F	39	sans
15	JA... A	M	72	retraité charpentier
16	LA... J	F	38	sans
17	LA... C	F	32	sans
18	LA... A	F	55	cheftaine hôpital
19	LAJ...S	F	39	sans
20	LAN...	M	30 à 60	médecin
21	LAT.. P	F	52	en invalidité pour céphalées

n°	*noms*	*sexe*	*âge*	*profession*
22	LA... R	M	45	employé P.T.T. travail de nuit
23	LIB... R	F	40	papetière
24	MA... J	M	45	receveur P.T.T.
25	MAU...G	F	35	secrétaire
26	MON...J	F	47	sans
27	MU... A	M	30	boulanger patissier
28	NI... M	F	35	employée de bureau
29	NO... P	M	62	retraité S.N.C.F.
30	PE.. AM	F	44	secrétaire
31	PH.. D	F	53	cultivatrice
32	PO... J	F	54	sans
33	RA... I	M	66	ingénieur chimiste
34	RA... P	M	41	chauffeur élévateur
35	RAN...	F	29	employée S.S.
36	RAS.. Y	F	53	cultivatrice
37	RU.. MF	F	27	employée du trésor en indisponibilité depuis 3 ans
38	SE... C	M	32	vérificateur
39	SI...	F	56	sans
40	TO...	M	30 à 60	représentant
41	TOU...	F	19	lycéenne term.
42	VE... C	F	35	vendeuse

b) Tableau II - nosologique

n°	Ancienneté de la céphalée en années	Caractère familial	Effet suspensif de la grossesse ou rythme cataménial	Hémicranie	Pulsatilité	Horaire matinal des crises	Caractère cyclique	Facteurs déclenchants	Prodromes	Signes d'acc.	Diagnostic
1	15	-	-	+	-	+	+	-	-	+	M. commune
2	40	-	+	+	+	+	+	+	+	+	M. digestive
3		-	-	-	-	-	-	-	-	-	C. psychogène
4	30	-	-	+	-	-	+	+	-	+	M. commune
5	7	-		-	-	-	+	-	-	-	névralgie sous-orb.
6	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	névralgie IX (psychogène)
7	9	+	-	+	+	-	+	-	+	+	M. ophtalmique
8	24	-	-	+	+	-	+	+	+	+	M. ophtalmique
9	+ de 40	-	-	+	+	-	+	-	+	+	M. accompagnée
10	3	-	-	+	+	-	+	-	-	+	C. lésionnelle atrophie cérébrale
11	12	-	-	+	+	-	+	-	-	-	M. commune
12	15	+	+	+	+	-	+	-	+	+	M. commune
13		-	-	-	+	-	-	-	-	-	C. psychogène
14	8	-	+	+	+	-	+	+	-	-	C. lésionnelle Sturge-Weber
15	5	+		-	-	-	-	-	-	+	Névral. faciale atypique
16	toujours	+	+	+	-	+	+	-	+	+	M. ophtalmique
17	3	+	-	-	+	+	-	+	-	-	C. psychogène
18	+ de 40	+	-	+	+	+	+	+	-	-	M. commune
19	7	+	-	+	+	-	+	-	-	+	M. commune
20	7	-		-	-	-	-	-	-	-	névralgie sous-orb.
21	+ de 20	-	-	+	+	+	-	-	-	+	M. commune

Tableau II (suite)

n°	Ancienneté de la céphalée en années	Caractère familial	Effet suspensif de la grossesse ou rythme cataménial	Hémicranie	Pulsatilité	Horaire matinal des crises	Caractère cyclique	Facteurs déclenchants	Prodromes	Signes d'acc.	Diagnostic
22	toujours	+		+	-	+	+	+	-	+	M. commune
23	20	+	-	+	+	+	+	-	-	+	M. commune
24	adoles-cence	+		+	-	+	-	-	-	-	M. commune
25	enfant	-	+	+	+	-	+	-	+	+	M. accompagnée
26	40	+	-	-	+	-	-	+	-	-	C. psychogène
27	12	+		+	+	+	+	+	-	+	M. commune
28	7	-	-	+	+	+	+	+	-	+	M. commune
29	+ de 30	-		+	+	-	-	-	-	-	Névral. sus-orb.
30	12	+	+	+	+	+	+	+	-	+	M. commune
31	5	-	-	+	+	-	-	-	-	-	M. commune
32	30	-	-	+	+	+	+	-	+	+	M. commune
33	+ de 10	-		+	-	-	-	-	+	+	M. accompagnée
34	2	-		+	+	-	+	-	-	+	C. psychogène
35	3	+	-	+	-	+	-	-	-	+	M. commune
36	10	-	+	-	+	-	-	+	-	+	C. psychogène
37	6	+	-	+	+	+	+	+	-	+	M. commune
38	très longtemps	+		+	-	-	+	-	+	+	M. ophtalmique
39	30	-	+	-	-	-	+	+	-	-	M. commune
40	très longtemps	-		+	-	-	-	+	-	+	M. commune
41	3	+	-	+	+	+	-	+	-	+	M. commune
42	20	-	-	+	+	-	+	-	-	+	M. accompagnée

B- *Durée du traitement et surveillance.*

1) Durée du traitement :

Elle a été variable :

. 30 malades ont été traités pendant une période de 2 à 14 mois,

. 7 malades ont interrompu très rapidement leur traitement pour des phénomènes d'intolérance (arrêt au bout de 8 jours pour l'un d'entre eux, arrêt au bout de 3 semaines pour les 6 autres).

. 5 malades n'ont pas été revus en consultation.

Pour le traitement des névralgies la durée a été :

. de 2 mois dans 2 cas,
. de 4 mois dans 2 cas,
. de 8 mois dans 1 cas.

Pour les céphalées :

. 2 à 4 mois : 9 cas,
. 5 à 7 mois : 5 cas,
. 8 à 11 mois : 6 cas,
. 12 à 14 mois : 5 cas.

2) Surveillance clinique :

La surveillance des patients s'est effectuée de façon régulière. Ils ont été revus le plus souvent tous les 2 mois ou tous les 3 mois. Cette surveillance fut essentiellement clinique dans la plupart des cas (contrôle du pouls, de la tension artérielle, recherche de signes neurologiques, digestifs, cardio-vasculaires..).

Dans la mesure où le clonazépam a déjà été expérimenté et éprouvé biologiquement chez un grand nombre de malades épileptiques, nous n'avons évidemment pas fait de bilans biologiques systématiques chez nos malades. Quelques uns d'entre eux hospitalisés pour des raisons

diverses, en ont bénéficié. Ces bilans (vitesse de sédimentation, numération formule sanguine, chimie des urines, glycémie, azotémie...) ont toujours été normaux.

3 des 5 cas de névralgies furent hospitalisés (le bilan biologique, le fond d'œil, l'E.E.G... furent normaux chaque fois).

Les 2 cas de céphalées lésionnelles le furent aussi. Dans un cas, le diagnostic de maladie de Sturge-Weber-Krabbe était connu, l'artériographie carotidienne confirma la présence d'un très volumineux angiome au dessus de toute possibilité chirurgicale (sur l'E.E.G. : un foyer d'ondes lentes du même côté).

Dans l'autre cas un premier bilan (E.E.G., gammagraphie, artériographie carotidienne) s'avéra normal, quelques mois plus tard le Scanner donna le diagnostic : atrophie occipitale dans le territoire de la cérébelleuse postérieure.

2 malades migraineux, parce qu'ils présentaient des crises d'apparition tardive, uniquement d'un côté, quasi quotidiennes, et résistantes à toutes les thérapeutiques classiques, furent donc hospitalisés. Les bilans cliniques, biologiques, ophtalmologiques furent normaux. De même que les E.E.G., les gammagraphies et les artériographies carotidiennes qui furent pratiquées.

Des radiographies du crâne et des sinus, des E.E.G., furent effectués chez 5 autres malades, les résultats de ces exmans furent normaux.

Enfin, chez 2 malades traités antérieurement par le Désernil, devant des douleurs lombaires, une fibrose rétro-péritonéale fut recherchée en vain. (Vitesse de sédimentation, urée, urographie intra-veineuse : normales).

C- *Posologies et traitements associés.*

1) La posologie. Tableau III :

Elle a été progressive pour tous les malades traités pour des céphalées.

Durant les premiers mois de l'expérimentation, qui dura de fin 1974 à avril 1976, le Rivotril ne fut administré qu'en comprimés ; 1 comprimé = 2 mg.

Les doses moyennes d'entretien étaient le plus souvent de 3 mg par jour, soit 1 c. 1/2 en 3 prises (matin, midi et soir).

. Doses minimales initiales : 1/4 de c. par jour.

. Doses minimales d'entretien : 3/4 de c. par jour.

. Doses maximales d'entretien : 3 c. par jour.

Sur 37 malades céphalalgiques, 14 ont reçu cette posologie moyenne d'entretien (1 c. 1/2 en 3 prises) pendant tout leur traitement, 3 autres l'ont reçu seulement pendant une partie du traitement.

La progression pour atteindre cette dose d'entretien, fut lente, les doses initiales administrées dans tous les cas le soir, au coucher, selon le schéma suivant :

. 1/4 de comprimé, pendant 4 jours au coucher, puis 1/4 de comprimé au lever et au coucher pendant 4 jours, puis 1/4 de comprimé matin, midi et soir, en augmentant ensuite d'1/4 de comprimé tous les 4 jours, pour arriver à la dose d'1/2 comprimé matin, midi et soir (1 c. 1/2 par jour).

4 des malades souffrant de névralgies furent aussi traités avec du Rivotril en comprimés. (1 c. 1/2 par jour dans 2 cas, 3 comprimés puis 2 par jour dans les 2 autres).

Dans un deuxième temps, le Rivotril fut administré à plus faible dose, et le plus souvent en gouttes. En effet, au bout de quelques mois la posologie d'1 comprimé 1/2 a semblé trop forte, et il est apparu que le produit était d'autant plus efficace qu'il était donné à plus faible dose.

1 goutte correspond à 0,1 mg (10 gouttes = 1 mg). La dose moyenne d'entretien a été de 12 gouttes par jour, soit 1,2 mg réparti en 3 prises : 3 gouttes le matin, 3 gouttes à midi, 6 gouttes le soir (3.3.6.).

7 malades reçurent cette posologie durant tout le traitement, 4 durant une partie du traitement (les doses furent augmentées ensuite pour 2 malades et diminuées pour 2 autres).

Doses minimales initiales : 2 à 6 gouttes le soir.
Doses minimales d'entretien : 6 gouttes par jour (2-2-2).
Doses maximales d'entretien : 16 à 20 gouttes par jour.

La posologie d'entretien fut atteinte progressivement dans tous les cas, (donnée le plus souvent en 3 prises), selon le même schéma que précédemment.

La posologie n'a donc pas été uniforme. Il a fallu, en tâtonnant, rechercher la dose efficace et permettant une meilleure tolérance du produit.

Tableau III : posologies et traitements associés.

La posologie (et/ou la présentation) du produit a changé au cours du traitement pour quelques malades Cela n'apparaît pas dans ce tableau, en effet nous n'avons retenu que les doses (et/ou les présentations) qui semblaient les mieux adaptées pour chacun d'entre eux.

Tableau III - Posologies et traitements associés
(Pour 37 cas de céphalées)

Posologies d'entretien reçues	*Nombre de cas*	*Présentation comp.* (c.)	*Présentation goutte* (g.)	*Traitements anti-migraineux associés*
de 0,6 à 1 mg	2	-	2	1 (D.H.E. : 30 g x 3)
1,2 mg	5	-	5	
de 1,4 à 1,8 mg	7	1	6	2 (D.H.E. : 20 g x 3 30 g x 3 1 Périactine 2 c. par jour
2 mg	5	4	1	1 Nocertone 3 c. par jour
3 mg	18	18	-	1 D.H.E. : 30 g x 3 1 Laroxyl 30 g puis 20 g par jour.

2) Les traitements associés. Tableau III.

Dans la plupart des cas, le Rivotril fut donné seul comme médicament de fond, avec en cas de crise soit du gynergène (cafiéné ou non) soit du Migwell, du L.6257 (Nocertone), de l'optalidon ou du compralgyl ...

Ces divers produits actifs dans le traitement abortif de la crise étant prescrits en suppositoires ou en comprimés (ou dragées) selon la tolérance et/ou le bénéfice qu'en retirait le malade.

Le Rivotril à forte dose : 10 gouttes et plus en une seule prise lors des crises, fut prescrit chez 2 malades, il fut inefficace dans les 2 cas.

L'association avec d'autres médicaments anti-migraineux, actifs dans le traitement de fond, a été maintenue chez 5 malades (voir tableau posologie III) ; ceci pour éviter une aggravation en supprimant un produit jusqu'alors bien supporté et moyennement efficace.

D'autres malades ont continué momentanément à prendre, dans un but de sevrage progressif des médicaments que le Rivotril avait relayé. (Béta-bloquants, Méthylsergide ...).

Enfin quelques malades ont reçu parallèlement divers traitements à visée étiologique :

. traitement hormonal : 1 cas,
. traitement à visée digestive : 3 cas (vésicule biliaire),
. traitement à visée psychiatrique (tranquillisants, relaxation ...) : 7 cas.

IV- TOLERANCE.

Seule la tolérance clinique a été appréciée dans cette expérimentation. Celle-ci est très variable d'un malade à l'autre mais ne dépend pas de la posologie. Nous avons cherché à établir une relation entre l'apparition des effets secondaires et les doses prescrites, or, il ne semble pas que le Rivotril soit mieux toléré avec de petites doses d'entretien (1,2 mg) qu'avec de plus fortes doses (3 mg).

Les effets secondaires ont été appréciés selon leur intensité, et côtés ainsi :

0 = nuls : 0
1 = légers et disparaissant après quelques jours : 1
2 = légers mais persistants : 2
3 = génants : 3
4 = très marqués ou ayant nécessité l'abandon du traitement : 4.

1- Les résultats. Tableau IV.

Ils sont établis sur 37 malades, puisque 5 n'ont pas été revus.

20 malades ont très bien supporté le clonazépam (aucun effet secondaire dans 20 cas sur 37 soit : 54 %).

3 malades sur 37 l'ont bien supporté, mais ont éprouvé momentanément des légers phénomènes de somnolence (2 cas) d'irritabilité (1 cas), de fatigue (1 cas) et de sensations vertigineuses (1 cas), qui ont disparu au bout de quelques jours. Le traitement ayant ensuite été parfaitement supporté.

Nous avons donc une bonne tolérance dans 62 % des cas (23 malades sur 37).

2 malades ont éprouvé des phénomènes de lassitude et de légère somnolence, survenus en cours de traitement. Ces effets légers ont persisté plus ou moins mais n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Ces 2 malades ont d'ailleurs bénéficié de cette prescription. (Tolérance moyenne dans 5,4 % des cas).

12 malades ont par contre mal supporté le Rivotril. 5 d'entre eux ont eu des effets gênants (assez marqués) mais ont poursuivi le traitement. Pour les 7 autres ce fut l'abandon très rapidement, (le plus souvent au bout de 3 semaines). La tolérance fut donc mauvaise dans 32,4 % des cas (12 malades sur 37).

Les effets secondaires rencontrés dépendent surtout de l'action hypno-sédative du Rivotril. Les cas de somnolence, parfois très marqués, restent les plus nombreux (un peu plus du tiers des effets observés). Les sensations de lourdeur de jambes, de fatigue sont observées 1 fois sur 5. Elles sont dues à l'effet hypno-sédatif mais aussi à l'effet myorelaxant du produit. Les troubles de la libido sont assez fréquents (3 malades s'en sont plaints) de même que les sensations de vertiges. C'est aussi le cas des manifestations psychiques, très variables d'un malade à l'autre (apathie, tristesse, irritabilité ...), parfois très gênantes (désorientation). A l'opposé nous n'avons retrouvé qu'un cas d'hypotension artérielle et qu'un cas de sensation ébrieuse d'ailleurs légère. Un malade s'est plaint d'épigastralgies importantes, un autre de diminution de l'appétit.

Tous ces effets sont détaillés dans le tableau IV.

°°°

Tableau IV - Effets secondaires

Nature des effets secondaires rencontrés	nombre de cas concernant chaque malade	Nombre de cas selon l'intensité des effets			
		Momentanés (1)	Légers (2)	Gênants (3)	très marqués ou ayant entrainé l'abandon (4)
Sommolence	9	2	2	1	4
Fatigue	3	1	1		1
Lourdeur des jambes	2			1	1
Epigastralgie perte de l'appétit	2				2
Sensations de vertiges	3	1		1	1
Troubles de la libido	3			3	
Troubles cardio-vasculaires baisse de la T.A.	1			1	
Sensation d'ébriété	1			1	
Tristesse - Apathie	2			1	1
Désorientation	1				1
Sensation de tête vide	1				1
Irritabilité	1	1			
Total des effets rencontrés	29	5	3	9	12
Nombre de malades concernés	17	3	2	5	7

2) *Rapports entre tolérance et posologie. Tableau V.*

Il ne semble pas exister de parallélisme entre l'apparition des effets secondaires et les doses prescrites. Le tableau V ne montre pas, à posologie croissante, de modifications sensibles du nombre et de l'intensité des effets. Quand les doses ont varié en cours de traitement , nous n'avons retenu bien sûr que celles pour lesquelles ces effets sont apparus.

Tableau V - Tolérance et posologie

Posologie reçue	***Nbre de malades** l'ayant reçue*	*Nbre de malades ayant eu des phénomènes d'intolérance*	***Nombre total** d'effets pour chaque posologie*	*Total des cotations (intensité)*
0,6 à 1 mg	2	0 0 %	0	0
1,2 à 1,6 mg	10	6 60 %	12	31
1,8 à 3 mg	9	4 44 %	13	19
3 mg	14	6 41 %	9	28
plus de 3 mg	2	1 50 %	2	6

Il n'y a pas non plus, semble-t-il, d'augmentation en nombre et/ou en intensité de ces effets au fur et à mesure que le traitement se poursuit.

V- RESULTATS DE L'ENQUETE.

Nous avons choisi pourapprécier ces résultats 4 paramètres cliniques :

- la fréquence,
- l'intensité des crises,
- leur durée,
- et l'importance des signes d'accompagnement.

Nous exposerons successivement les résultats de façon globale puis analytique, ensuite nous les analyserons en fonction des associations,de la posologie, de la durée du traitement. Puis nous essaierons de les interpréter d'un point étiopathogénique.

A- *Les critères d'appréciation.*

. *La fréquence* (évaluée mensuellement le plus souvent) a été côtée de 0 à 4 .

0 : Réduction des crises supérieure à 75 % : 0
1 : Réduction des crises de 50 à 75 % : 1
2 : Réduction des crises de 25 à 50 % : 2
3 : Réduction des crises de moins de 25 % : 3
4 : Augmentation du nombre de crises : 4

. *L'intensité* a été côtée de 1 à 4 :

1 : diminuée (et/ou faible ou modérée)
2 : inchangée (moyenne)
3 : inchangée (forte)
4 : augmentée (et/ou très forte).

. *La durée* a été côtée de 1 à 3 :

1 : diminuée
2 : inchangée
3 : augmentée.

. *Les signes d'accompagnement* : ils ont été côtés de 1 à 3 :

1 : diminués
2 : inchangés
3 : augmentés.

Ces critères sont généralement choisis dans toute enquête de ce type, il faut toutefois signaler que la fréquence et l'intensité des crises, sont ceux qui nous apparaissent les plus importants. Ils ont d'ailleurs été évalués différemment pour cette raison.

B- Résultats globaux. Tableaux VI et VII.

Nous avons multiplié ces 4 paramètres pour chaque malade. Puis nous avons, pour apprécier ces résultats en tenant compte de la tolérance, ajouté à chaque produit obtenu, la valeur de la cotation des effets secondaires rencontrés pour chaque cas.

(Effets nuls : 0 ; légers et disparaissant après quelques jours : 1 ; légers et persistants : 2 ; gênants : 3 ; très marqués ou ayant nécessité l'arrêt du traitement : 4).

Le tableau VI donne la répartition des résultats en fonction des valeurs obtenues.

Tableau VI - Appréciation des résultats

Excellents ou bons	de 0 à 4
Moyens	de 4 à 8
Mauvais ou insuffisants	de 9 à 12
Très mauvais	supérieur à 12

Tableau VII - Résultats globaux

(En se référant au précédent tableau)

n°	*Fréquence*	*Intensité*	*Durée*	*Signes d'accomp*	*Tolérance*	*Résultats Appréciations*	
1	2 ou 3	1 ou 2	1	?	3	9	Echec en tenant compte de la tolérance
2	3	2	2	2	4	28	Très mauvais - abandon du traitement.
3	0 ou 1	1	1	-	0	1	Excellent
4	4	2	2	2	4	36	Très mauvais - arrêt du traitement
5	3	2	2	-	0	12	Mauvais - inefficacité
6	3	2	2	-	0	12	Mauvais - inefficacité
7	1	1	1	2	1	3	Bon
8	1	1	1	1	2	3	Bon malgré une légère somnolence
9	2	1	1	2	2	6	Moyen - amélioration partielle
10	3	2	1	1	0	6	Moyen - amélioration les premiers mois
11	-	-	-	-	-	-	Malade non revu
12	3	2	2	2	4	28	Très mauvais - arrêt intolérance
13	1ou 2	2	1	-	0	4	Moyen
14	3	2	2	-	3	15	Très mauvais - inefficacité et effets second. gênants
15	3	2	2	2	0	24	Inefficacité
16	3	2	2	2	4	28	Arrêt du traitement au bout de 3 semaines
17	0	1	1	-	0	0	Excellent
18	0	1	1	-	0	0	Excellent
19	3	2	2	2	4	28	Arrêt du traitement au bout de 8 jours
20	1 ou 2	1	1	-	3	5	Très nets progrès mais effets second. gênants

Tableau VII (suite)

°	Fréquence	Intensité	Durée	Signes d'accomp	Tolérance	Résultats Appréciations	
1	3	1	2	2	0	12	Semi-échec
2	3	2	?	2	0	12	Inefficacité
3	0	1	1	1	0	0	Bon, durée de 2 mois seulement
4	1 ou 2	1 puis 2	1	-	1	5	Diminution d'effet après 6m. de traitement
5							Malade non revu
6	2	2	1	-	3	7	Nette amélioration puis effets second. gênants
7							Malade non revu
8	3	3	?	?	3	12	Inefficacité et mauvaise tolérance après une amélioration momentanée
9	3	3	2	-	0	18	Inefficacité
0	1	2	1	1	0	2	Amélioration partielle au début puis très nette
1							Malade non revu
2	-	2	2	2	4	20	Intolérance et abandon du traitement très rapidement
3	3	2	?	2	0	12	Inefficacité
4	1 ou 2	1	1	2	0	4	Bon
5	3	2	2	2	4	28	Arrêt du traitement pour intolérance au bout de 3 semaines
6	0 ou 1	1	1	1	1	2	Excellent résultat
7	3	1	1	2	0	6	Résultat moyen
8	1	1	1	?	0	1	Excellent
9	3 ou 2	2	1	-	0	6	Moyen
0	1	1	1	-	0	1	Excellent
1	1 ou 2	1	1	1 ou 2	0	4	Bons résultats - Amélioration progressive
2							Malade non revu

Les résultats excellents correspondent à une disparition complète ou presque complète des céphalées, les bons et les moyens à un espacement plus ou moins important des accès avec atténuation des crises.

Pour les mauvais résultats : l'efficacité du produit fut insuffisante ou nulle, quant aux très mauvais, le plus souvent ils alliaient à la fois intolérance et inefficacité.

Résultats en nombre de cas et en pourcentage sur un total de 42 malades.

. excellents ou bons	: 12 cas	: 28,6 %	(dont 6 excel.)
. moyens	: 8 cas	: 19 %	
. insuffisants ou mauvais	: 7 cas	: 16,7 %	
. très mauvais	: 10 cas	: 23,8 %	
. malades non revus	: 5 cas	: 12 %.	

Globalement 20 malades sur 42 ont bénéficié du traitement par le clonazépam, soit 47,6 %.

Pour 17 malades ce fut un échec : 40,5 %.

Sur les 5 cas de névralgies crânio-faciales de notre enquête, nous avons 4 échecs (pour ces 4 malades aucun phénomène d'intolérance n'a été **retrouvé**), or l'action anti-névralgique du Rivotril paraît certaine, du moins d'après les auteurs dont on a relaté les travaux au début de ce chapitre. Il faut donc surtout considérer nos résultats d'un point de vue analytique.

C- *Résultats analytiques.*

Si nous tenons compte des indications , sur :

- 37 céphalées, nous avons :

12 excellents ou bons résultats	: 32,4 %	
7 résultats moyens	: 18,9 %	
5 résultats insuffisants ou mauvais	: 13,5 %	
8 résultats très mauvais	: 21,6 %	
5 malades non revus	: 13,5 %	

Le traitement des céphalées par le Rivotril fut donc favorable dans 51,3 % des cas, il échoua dans 35,1 % des cas.

Selon le type de céphalées ces résultats se répartissent ainsi :

- sur 6 cas de céphalées psychogènes associées à des manifestations migraineuses : 6 résultats satisfaisants: 3 excellents, 1 bon, 2 moyens.
- sur 2 cas de céphalées lésionnelles à symptomatologie vasculaire : 1 résultat moyen ; 1 résultat très mauvais.
- sur 29 cas de migraines pures :

. 8 excellents ou bons résultats	: 27,4 %
. 4 résultats moyens	: 13,8 %
. 5 résultats insuffisants ou mauvais	: 17,2 %
. 7 résultats très mauvais	: 24,1 %
. 5 malades non revus	: 17,2 %

soit 12 résultats favorables (41 %),
et 12 mauvais résultats (41 %).

Il y a donc autant de succès que d'échecs thérapeutiques dans cette indication.

En ce qui concerne les 5 cas de névralgies nous avons déjà signalé 4 échecs thérapeutiques. Le dernier cas fut très nettement amélioré par le Rivotril mais au prix d'effets secondaires assez gênants (sensation d'ébriété, impuissance).

Les résultats les meilleurs sont donc enregistrés dans le groupe des céphalées psychogènes, les plus mauvais dans celui des névralgies.

Quant à ceux obtenus dans les migraines, ils nous semblent à la fois nettement positifs et relativement insuffisants.

En effet il faut d'une part considérer, qu'avant l'expérimentation, la sévérité des accès a été retrouvée dans de nombreux cas, et que les échecs des thérapeutiques anti-migraineuses spécifiques ont été fréquents (notamment avec le Désernil : médicament anti-migraineux de référence) ; d'autre part il faut tenir compte du fait que les 7 plus mauvais résultats étaient tous des arrêts de traitement pour intolérance (au bout de 8 à 10 jours et 3 semaines le plus souvent).

Ces effets secondaires, même s'ils sont importants, régressent ultérieurement dans bien des cas. A l'opposé, ces résultats nous paraissent relativement insuffisants parce que le nombre des succès est égal à celui des échecs, parce que le produit reste trop souvent mal supporté.

D- Analyse des résultats.

Les résultats d'une telle enquête, qui repose sur le seul interrogatoire grâce à l'appréciation de signes exclusivement fonctionnels, doivent nécessairement être critiqués.

1) Analyse selon la durée du traitement :

La durée du traitement intervient très certainement ; inférieure à 6 mois, elle rend cette appréciation difficile ; au-delà si le malade continue à bénéficier de la prescription du produit, les résultats deviennent véritablement objectifs.

Pour les 6 résultats excellents, ce délai fut respecté. Plus de 6 mois dans 3 cas, 8 mois 1/2, 10 mois et 12 mois 1/2 dans les 3 autres.

Pour les 13 autres bons et moyens résultats, la durée du traitement varia entre 6 et 13 mois, sauf pour 4 d'entre eux (durée de 2 à 3 mois).

Les bons et moyens résultats correspondent surtout à une amélioration de l'état migraineux. Un tel progrès est affirmé lorsque les épisodes céphalalgiques se raréfient et s'estompent, lorsque la maladie migraineuse ne constitue plus un handicap à toute vie normale.

Le délai d'apparition de l'efficacité du produit est variable. Certains malades furent améliorés de suite (au bout de quelques jours), d'autres furent améliorés partiellement au début puis très nettement au bout d'un ou deux mois.

Après 6 à 8 mois de traitement, dans les bons résultats, nous n'avons observé qu'une diminution de l'effet du produit.

2) Associations médicamenteuses :

Les associations avec d'autres produits anti-migraineux n'ont pas modifié les résultats.

7 malades seulement, ont reçu en même temps que le Rivotril, une autre médication anti-migraineuse (associations limitées à 2 produits dans tous les cas) (tableau III).

Pour 2 cas (Nocertone et D.H.E.) la prise de clonazépam s'avéra de toute façon inefficace.

Pour les 5 autres cas, les résultats furent positifs. Cependant les produits associés (D.H.E. : 3 cas, Laroxyl : 1 cas, Périactine : 1 cas) furent donnés, après 4 mois d'amélioration avec le Rivotril seul (2 cas), d'emblée puis abandonné au profit du Rivotril (1 cas). Dans les 2 derniers cas le produit associé avait été prescrit avant, mais sans grand bénéfice pour les malades.

3) Analyse des résultats selon la posologie :

Dans l'ensemble la posologie de 3 mg par jour, semble trop importante en ce qui concerne le traitement des céphalées. Cependant pour une prescription de 3 mg nous avons sur 19 résultats favorables, 1 résultat excellent, 3 bons et 1 moyen .

Sur 13 échecs nous n'avons que 2 posologies inférieures à 1,6 mg par jour. La répartition est la suivante pour les 11 mauvais résultats restants :

. 3 mg : 6 cas,
. 2 mg : 3 cas,
. 1,8 mg : 2 cas.

Sans préjuger des résultats pour les 5 malades non revus, nous devons remarquer que pour tous, la prescription fut de 1 comprimé 1/2 (soit 3 mg) par jour.

La meilleure posologie paraît être comprise entre 1,2 et 1,6 mg par jour (11 cas sur 19 résultats favorables). Il semble logique de donner la moitié de la dose le soir et de la répartir en 3 prises : 3 gouttes le matin, 3 à midi et 6 le soir ; ou 4 gouttes le matin, 4 à midi et 8 le soir).

La présentation en gouttes est donc mieux adaptée dans cette indication. Nous rappelons l'absence de parallélisme entre posologie et tolérance, les consignes de prudence, pour éviter les effets secondaires, doivent donc être respectées même avec de faibles doses :

. progression lente,
. doses initiales faibles et le soir,
. introduction du produit dans la journée à faible dose et au bout d'une semaine, peut-être deux.

4) Analyse des résultats selon les indications :

Les céphalées psychogènes à symptomatologie migraineuse, paraissant très bien influencées par la prise de Rivotril, nous avons cherché à établir une relation entre l'action thérapeutique du produit, et la composante

psychique retrouvée dans les autres cas de migraines pures (12 résultats favorables, 12 échecs) et de céphalées lésionnelles (migraines symptomatiques) (1 résultat favorable, 1 échec).

Le facteur psychique est affirmé, quand s'exprime chez le migraineux un état dépressif (ou thymique instable) et/ou un tempérament "nerveux" ("rentré" ou "extériorisé") ; quand le rôle déclenchant des contrariétés, de la fatigue, des ennuis socio-professionnels est retrouvé ; quand les accès correspondent toujours à une brusque baisse de tension psychique (migraine du dimanche) et enfin quand la personnalité du sujet a un caractère rigide, obsessionnel (malade scrupuleux, méthodique, perfectionniste ...).

Dans les 13 cas favorables cet élément psychique fut retrouvé 11 fois, dans les 13 cas négatifs, ce même élément psychique est apparu 7 fois. Chez les autres malades, calmes et équilibrés, sans problèmes émotionnels, aucun facteur déclenchant psychique ne fut noté.

Cette appréciation du "profil psychique" chez le migraineux est très délicate. Nous savons que ces facteurs psychiques ne sont qu'occasionnels, et qu'ils ne constituent qu'un élément déclenchant chez des malades ayant une importante labilité du tonus vasculaire carotidien.

Cependant, et bien que cela ne soit pas tout à fait probant dans ces 26 cas, l'action du Rivotril semble plus efficace, dans les céphalées vasculaires reconnaissant de tels éléments psychiques déclenchants ou favorisants.

Les mauvais résultats obtenus dans les névralgies peuvent s'expliquer dans une certaine mesure.

2 d'entre elles étaient atypiques et furent finalement traitées avec des anti-dépresseurs tricycliques : (Anafranil : 6 c. à 25 mg et Tofranil à doses progressives jusqu'à 100 ou 125 mg).

. 1 névralgie du trijumeau sans zone gachette, avec des

signes d'accompagnement importants : rougeur oedémateuse de l'hémiface, avec des douleurs prolongées à début progressif et terminaison "descrescendo". (Elle fut améliorée par la prise de 150 mg d'anafranil par jour),

. 1 névralgie du glosso-pharyngien probablement d'origine psychogène.

2 des 3 névralgies typiques sus et sous orbitaires avaient été des échecs des autres traitements antinévralgiques spécifiques, ces 3 cas ayant bénéficié en fin de compte, d'un traitement neuro-chirurgical.

5) Interprétation des résultats d'un point de vue étiopathogénique :

. L'action hypno-sédative et myorelaxante du Rivotril explique la plupart des effets secondaires rencontrés : (somnolence, fatigue, lourdeur des jambes).

. Son action anti-névralgique semble certaine d'après les résultats de DUFRESNE J.J. (1975,1974), VASQUEZ DE NEGROTTO et Coll. (1975), MENDIZABAL et RUGIERO (1974) dont nous avons repris les conclusions.

Nos résultats sont trop peu nombreux dans cette indication, et nous venons de voir que la forte proportion d'échecs (4 sur 5) pouvait s'expliquer dans une certaine mesure.

Le Rivotril, semble pouvoir faire partie à l'heure actuelle de l'arsenal thérapeutique médicamenteux de la névralgie du trijumeau, à côté d'autres anti-épileptiques : (Diphénylhydantoïne et carbamazépine). L'action anti-névralgique de ces 2 derniers produits est connue maintenant depuis plusieurs années, depuis 1942, pour la Diphénylhydantoïne (D.P.H.) grâce aux travaux de M.BERGOUIGNAN (1942 et 1958) (cité par CAMBIER,MASSON et DEHEN, 1972).

Les études électro-physiologiques ont démontré expérimentalement que la D.P.H. et la carbamazépine déprimaient la transmission synaptique, dans le noyau bulbo-

spinal du trijumeau en augmentant la latence neuronale (CAMBIER, MASSON et DEHEN, 1972) (VASQUEZ DE NEGROTTO et Coll., 1975).

D'après les travaux de SCHALLEK, SCHLOSSER et RANDALL (1972), des diminutions de la transmission synaptique sont observées expérimentalement sur des chats, avec du Rivotril à des doses de 0,05 mg par Kg.

TSENG et WANG (1971) situent cette action à un niveau supra-spinal. VUILLON-CACCIUTTOLO (1970) la situent au niveau des afférences corticales et au niveau du cortex. BLUM J.E. et Coll. (1973) retrouvent aussi cette potentialisation de l'inhibition présynaptique sur des animaux d'expériences, traités avec du clonazépam.

Tous ces faits semblent donc suggérer une *parenté entre l'effet anti-névralgique du Rivotril et celui de la D.P.H. et de la carbamazépine.*

Deux tendances s'opposent dans la physiopathologie de la névralgie du trijumeau. Pour les uns, l'origine est centrale:"les caractères de la douleur, les modalités de la phase réfractaire, et des stimulations afférentes efficaces, suggèrent un mécanisme central qui pourrait être la survenue de décharges paroxystiques, épileptiformes au niveau des neurones du noyau bulbospinal du trijumeau" (CAMBIER, MASSON, DEHEN, 1972).

Pour d'autres le siège serait périphérique. En effet, bien qu'assez rarement retrouvées,des algies de la face peuvent avoir tous les caractères de la névralgie du trijumeau, et être symptomatiques d'une lésion compressive (tumeur, anévrisme ...) du nerf incriminé, ou d'une sclérose en plaques (démyélinisation au point de pénétration de la racine sensitive dans le tronc cérébral).

On peut donc admettre, avec ces mêmes auteurs la responsabilité dans la genèse du trouble, de petites agressions mécaniques dues à l'âge (athérome des artères en contact avec le nerf, surélévation du rocher ...). Elles provoquent d'ailleurs des lésions myéliniques vues sur la racine sensitive près du ganglion.

L'effet bénéfique sur les névralgies, obtenu avec la D.P.H., la carbamazépine et le Rivotril, dont l'action (dépression de la transmission synaptique) se situe au niveau du noyau du trijumeau , semble confirmer la première hypothèse. Cependant les deux théories peuvent être conciliées.

En effet les altérations myéliniques de la racine du nerf, peuvent entraîner une diminution de la vitesse de conduction des fibres les plus rapides, qui normalement exercent une inhibition sur les neurones du noyau du trijumeau (relai de la sensibilité thermo-algésique de la face). Une hyper-excitabilité de ces neurones peut en résulter. Ceux-ci sont alors capables de décharger sous l'influence de stimuli périphériques ou spontanément (CAMBIER, MASSON et DEHEN, 1972).

Si l'action du Rivotril dans les névralgies peut donc s'expliquer, il devient beaucoup plus délicat de l'interpréter dans les céphalées.

Il semble à la vue des résultats, que *l'action sédative* du produit soit surtout en cause. (Cette action sédative est commune au groupe des benzodiazépines, dont le Rivotril fait partie).

Le facteur tensionnel (tension psychique) a été retrouvé très souvent (11 fois sur 13) dans les bons résultats de migraines, et les 6 céphalées psychogènes ont toutes été améliorées par la prise de clonazépam.

Le produit ne paraît pas avoir d'action sur la vasomotricité des artères céphaliques.

Comme nous l'avons précisé en étudiant ses propriétés pharmacologiques, le clonazépam a une action sur le système cardio-vasculaire, comme d'autres benzodiazépines (diazépam, chlordiazépoxide).

Mais elle se limite pour le Rivotril, à une légère baisse de la tension artérielle.

Si le clonazépam intervient au niveau de la régulation du débit sanguin cérébral (D.S.C) ce serait donc plutôt en faisant varier le calibre des vaisseaux cérébraux, qu'en modifiant la tension artérielle de

perfusion, ces deux derniers facteurs (pression artérielle et résistance vasculaire cérébrale qui dépend surtout du calibre des vaisseaux cérébraux) étant les plus importants dans la régulation du D.S.C. Cependant il faut rappeler que le mécanisme de cette régulation (relativement indépendant du système nerveux autonome, et, peut-être en rapport avec une auto-régulation de la circulation cérébrale) reste en grande partie inconnue.

"Une région de l'hypothalamus antérieur contrôle le dispositif vaso-dilatateur sympathique". (CAMBIER et DEHEN, 1973). Une stimulation de ce "centre vaso-dilatateur" entraînerait une réponse vaso-dilatatrice active au niveau des muscles, et une réponse vaso-constrictive dans le reste du corps. (CAMBIER et DEHEN, 1972). (Le sympathique, le parasympathique, le centre vaso-moteur bulbaire, la réticulée bulbaire, participent aussi à l'organisation du contrôle nerveux de la circulation). La théorie neurogène évoquée dans l'étiopathogénie de la migraine fait intervenir une décharge para-sympathique au niveau de l'hypothalamus. Le clonazépam pourrait agir à ce niveau en inhibant les décharges para-sympathiques ou en interférant sur les réponses du "centre vaso-dilatateur".

En fait l'efficacité du Rivotril dans les céphalées repose d'abord sur *l'effet sédatif* du produit. Il ne semble pas avoir *d'effet vasculaire*. Son mécanisme d'action se situe peut-être au niveau synaptique (inhibition ou diminution de la transmission synaptique : SCHALLEK, SCHLOSSER et RANDALL, 1972 ; TSENG et WANG, 1971 ; BLUM J.E. et Coll., 1973).

A ce niveau l'intermédiaire inhibiteur le plus souvent proposé est l'acide gamma amino-butyrique (G.A.B.A.) (CAMBIER et DEHEN, 1972) et le Rivotril pourrait agir en augmentant le taux de G.A.B.A.

Dans les migraines (et les céphalées psychogènes), les succès thérapeutiques "momentanés", observés avec des médicaments nouveaux, ou réservés à d'autres indications, sont souvent attribués à un effet *"placébo"*.

Nous n'avons pas fait d'étude en simple ou double aveugle, ce qui aurait permis de comparer l'efficacité du clonazépam à celles du placébo et d'un anti-migraineux de référence (Méthylsergide).

Cependant nous sommes restés très exigents sur les critères d'efficacité, nous avons tenu compte de l'évolution de la maladie (maintien ou épuisement d'effet, sur plusieurs mois) et de l'élément subjectif propre à toute nouvelle thérapeutique.

Nous pensons avoir ainsi éliminé en grande partie cet effet placébo.

C O N C L U S I O N

Les progrès enregistrés ces dernières années dans le domaine étiopathogénique de la migraine ont permis au médecin, souvent confronté au problème du traitement de cette maladie, d'être mieux armé. Il dispose maintenant de nombreux médicaments, efficaces le plus souvent. Parmi eux, les substances anti-aminiques occupent une place privilégiée. Elles agissent sur le trouble neuro-végétatif fondamental de la maladie, celui-ci étant représenté par la grande labilité vaso-motrice des branches de la carotide externe (plus rarement de la carotide interne) sur laquelle interfèrent de nombreux facteurs.

Toutefois, de nombreuses incertitudes demeurent ; ce traitement repose encore sur des données empiriques, et il ne soulage pas constamment le malade. Pour restreindre ce nombre de migraineux encore insatisfaits, le clinicien est donc toujours à la recherche de nouveaux produits à proposer dans le traitement de fond.

C'est dans cette optique qu'au Centre Jean Abadie, à Bordeaux, fut expérimenté, de décembre 1974 à avril 1976, le Clonazépam (Rivotril) sur des malades céphalalgiques, migraineux pour la plupart.

Le Clonazépam est un anti-épileptique original, puisqu'il est actif sur toutes les formes de comitialité. Quelques auteurs l'ont récemment utilisé, avec succès, dans des cas de névralgies (DUFRESNE, 1975) et quelques cas de migraines (HEDRI, 1975).

Notre étude porte sur 42 malades :

- 5 cas de névralgies crânio-faciales,
- 37 céphalées, dont 29 migraines pures.

Quatre des cinq malades, souffrant de névralgies, ne furent pas améliorés par la prise de Clonazépam. 19 malades céphalalgiques sur 37 ont bénéficié de ce traitement (51,3 %). Malgré les posologies faibles et lentement progressives, de nombreux effets secondaires ont été observés.

Il semble que les céphalées psychogènes représentent les meilleures indications.

L'efficacité dans les migraines n'est pas négligeable, mais reste insuffisante (12 bons résultats, soit 41 % ; 12 échecs, soit 41 % ; 5 malades non revus, soit 17,2 %), surtout si on la compare à celle du méthylsergide (Désernil) qui est actif dans 75 % des cas. Cependant beaucoup de nos malades étaient des échecs de traitement anti-migraineux spécifiques (et notamment du Désernil).

L'action bénéfique du produit s'exerce grâce à son effet sédatif. Il ne paraît pas avoir d'effet vasculaire.

La posologie la mieux adaptée paraît être comprise entre 1,2 et 1,6 mg/jour (par comparaison elle est de 0,10 à 0,15 mg/kg dans le traitement anti-comitial).

Nous pensons que le Clonazépam peut être expérimenté sur un plus grand nombre de migraineux, choisis avec des critères moins sévères (malades "tout venant" qui ne soient pas des échec d'autres thérapeutiques antimigraineuses). Dans un certain nombre de cas, le Rivotril pourrait être associé à d'autres médicaments spécifiques de la migraine.

D'ores et déjà il paraît utile dans le traitement des névralgies crâniennes et faciales (malgré nos mauvais résultats dans cette indication) et dans le traitement des céphalées psychogènes.

Il semble logique de l'utiliser d'emblée chez certains migraineux quand le facteur psychique (tension psychique) est important.

De plus amples résultats viendront certainement confirmer notre impression favorable, mais pour l'instant le Clonazépam occupe une place certes intéressante, mais encore restreinte dans le traitement de fond de la maladie migraineuse.

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II :
J. LATRILLE

Vu, bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
P. LOISEAU

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 10 mai 1976
Le Chancelier des Universités :
R. PAULIAN

BIBLIOGRAPHIE

1 - AD HOC COMMITTEE ON CLASSIFICATION OF HEADACHE. (FRIEDMAN, CHAIRMAN),
Classification of headache.
J.A.M.A., 1962, 9, 717-718.

2 - ANTHONY M., HINTERBERGER H., LANCE J.W.,
Plasma serotonin in migraine and stress.
Arch. Neurol., 1967, 16, 544-552.

3 - ANTHONY M., HINTERBERGER H., LANCE J.W.,
The possible relationship of serotonin to the migraine syndrome.
Res. Clin. Stud. Headache, 1969, 2, 29-59.

4 - ANTHONY M., LANCE J.W.,
Monoaminooxidase inhibitions in the treatment of migraine,
Arch. Neurol., 1969, 21, 263-268.

5 - ARNAUD J.L. et LOISY Cl.,
Approche des mécanismes d'action de la cure thermale chez les migraineux. Migraines et Céphalées.
Colloque de Lyon. Edit. Sandoz, Paris, 1970, 95-102.

6 - BASSER L.S.,
The relation of migraine and epilepsy,
Brain, 1969, 92, 285-300.

7 - BEAUSSART M., CAILLE B., DUGAS M., HARPEY J.P., RICHARDET J.M. et VELIN J.,
Action du Rivotril dans l'épilepsie de l'enfant.
Sem. Hôp. Paris, (Thér.), 10-20 Juillet 1973, (n° h.s.) 39-44.

8 - BECK H. et TOUSCH C.,
Traitement des états de mal épileptiques par le clonazépam.
Sem. Hôp. Paris (Thér.), 10-20 Juillet 1973 (N° h.-s.) 21-27.

9 - BEL A.,
Climatisme et migraine. Migraines et Céphalées.
Colloque de Lyon. Edit. Sandoz, Paris, 1970,81-88.

10 - BENAZET J. et A.M.,
Céphalées et spasmophilie. Migraines et céphalées.
Colloque de TOULOUSE, Editions Sandoz, Paris, 1971, 97-108.

11 - BERGOUIGNAN M. et SEILHEAN,
Migraines accompagnées. Les céphalées vasculaires.
Symposium de Saint-Germain-en-Laye. Oct. 1966,
Edit. Sandoz, Paris, 1967, 81-99.

12 - BERGOUIGNAN M.,
Cures heureuses de névralgies faciales essentielles par le diphenylhydantoinate de soude.
Rev. Laryngol., Bordeaux, 1942, 63, 34-41.

13 - BERGOUIGNAN M.,
Quinze ans d'essais thérapeutiques dans la névralgie essentielle du trijumeau. La place de la diphenylhydantoine et de ses dérivés.
Rev. Neurol., 1958, 98, 414/6.

14 - BERNALES J.V.C., et CRUZ G.C.,
Tratamiento de la jaqueca disrritmica et otras cefales con Ro 5-4023. Communication présentée à : Junta général de la Sociedad Peruana de Psiquiatria, Neurologia y Neurocirugia, Mai 1974 à Lima.
Document devant être publié dans la Revista Peruana de Neuro Psiquiatria.

15 - BERNARD J.G.,
Allergie digestive et intolérance alimentaire.
Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg. Edit. Sandoz, Paris, 1974, 131-137.

16 - BES A., GERAUD J.,
Perturbations hémodynamiques au cours de la migraine. Migraines et Céphalées,
Colloque de Toulouse, 1971, Paris, Sandoz Editions, 121-130.

17 - BICKERSTAFF E.R.,
Basilar-artery migraine.
Lancet, 1961, 15-17.

18 - BILLE J. et MASSE J.L.,
Effets éventuels des contraceptifs oraux sur l'évolution des céphalées. Migraines et Céphalées.
Colloque de Marseille. Edit. Sandoz, Paris, 1972, 99-102.

19 - BLUM J.E., HAEFELY W., JALFRE M., POLC P. et SCHARER K.,
Pharmakologie und Toxikologie des Antiepileptikums Clonazepam.
Arzneimittel-Forschung (Drug Res.), 1973, 23, 377-389.

20 - BOGAIEVSKY Y. et SCHMITT H.,
Pharmacologie des substances adrénolytiques.
Revue du Praticien, 1975, 5, 387-395.

21 - BONDUELLE M. et SALLOU Cl.,
Etude de 135 cas d'épilepsies traitées par le clonazépam (à l'exclusion des états de mal).
Sem. Hôp. Paris, (Thér.) 1973, (N° h.s.)(10-20 Juillet), 33-38.

22 - BONNET G.F.,
A propos des migraines hépato-biliaires. Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg. Edit. Sandoz, Paris, 1974, 117-126.

23 - BONNET G.F. et NEPVOEUX P.,
Les migraines tyraminiques. Migraines et Céphalées.
Colloque de Lyon. Edit. Sandoz, Paris, 1970, 103-110.

24 - BOUDIN G., GUILLARD A., PEPIN B., FABIANI J.M.,
Notre expérience d'un nouvel antiépileptique : le clonazépam, Ro 5-4023. A propos de 71 observations.
Ann. Méd. Int., 1972, 123 (6-7)-617-621.

25 - BOUDOURESQUES J., ROGER J., KHALIL R., VIGOUROUX R.A., GOSSET A., PELISSIER J.F., TASSINARI C.A.,
A propos de 2 observations de syndrome de Lance et Adams. Effet thérapeutique du Ro 5-4023 - Revue neurologique, 1971, 4, 306-309.

26 - BRICAIRE H., LONGCHAMPT J.,
Céphalées endocriniennes.
Les céphalées vasculaires (Editions Sandoz), Symposium de Saint-Germain-en-Laye, octobre 1966 - Paris, 1967, 215-217.

27 - CAMBIER J., MASSON M. et Coll.,
Abrégé de neurologie 1 vol.,
Edit. Masson et Cie, Paris, 1972.

28 - CAMBIER J. et DEHEN H.,
Les fonctions végétatives du tronc cérébral.
Cahiers Intégrés de Médecine (Neurologie), 1973, 85, 46-56.

29 - CAROLI J., PARAF A., ALLIOT M.,
Contribution à l'étude physiopathologique du rôle du foie dans les migraines.
Sem. Hôp. Paris, 1949, 25, (41), 1745-1751.

30 - CURRAN D.A., HINTERBERGER H., LANCE J.W.,
Total plasma serotonin, 5 hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. Brain, 1965, 88, 997-1010.

31 - CARRON R. et GUERRIER,
Réflexions sur quelques aspects cliniques et thérapeutiques de la migraine chez l'enfant.
Migraines et Céphalées.
Colloque de Lyon. Edit. Sandoz, Paris, 1970, 41-48.

32 - CAZZULLO C.L., GANGER R., PENATI G., RAGGI A.,
Sur les propriétés anticonvulsivantes du Ro 5-4023, nouveau dérivé des benzodiazépines. Etude expérimentale chez le chat. Note préliminaire.
Extraits du compte-rendu du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, LXIIIème Session-Milan, 1970, 1391-1409.

33 - CONCHOU J. et LACOSTE G.,
Etude psychodynamique du céphalalgique au cours du training autogène de Schultz. Migraines et Céphalées.
Colloque de Bordeaux. Edit. Sandoz, Paris, 1973, 79-82.

34 - DEHEN H. et BATHIEN N.,
L'influx nerveux : physiologie et biochimie.
Cahiers Intégrés de Médecine (Neurologie), 1972, 38, 29-38.

35 - DEVIC M.,
A propos des aspects trompeurs des migraines chez l'enfant. Migraines et Céphalées.
Colloque de Lyon. Edit. Sandoz, Paris, 1970, 49-56.

36 - DEVIC M.,
Le Nocertone un apport nouveau dans le traitement de la maladie migraineuse.
Lyon Médical, 1975, 233, 337-339.

37 - DICTIONNAIRE DE LA MIGRAINE,
1 vol. Edition Sandoz, Paris, 1969.

38 - DOW D.J., WHITTY C.W.M.,
Electroencephalographic changes in migraine (review of 51 cases),
Lancet, 1947, 2, 53, 52-54.

39 - DRY J.,
L'action vasculaire des psychotropes. Migraines et Céphalées.
Colloque de Bordeaux, Edit. Sandoz, Paris, 1973, 75-78.

40 - DRY J.,
Migraines et Prostaglandines. Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg, Edit. Sandoz, Paris, 1974, 127-129.

41 - DRY J.,
Discussion. Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg, Ed. Sandoz, Paris,1974, 158-160.

42 - DUFRESNE J.J.,
Essai du clonazépam dans le traitement des névralgies crâniennes.
Conférence, Lausanne, 1974, Document non encore publié.

43 - DUFRESNE J.J.,
Le traitement des céphalées vasculaires et des névralgies craniennes.
Bolletino dei Medici dello Svizzera Italiana, Luglio, 1975, 7.

44 - ENGEL G.L.,
Migraine-like syndrome complicating decompression sickness, scintillating scotomas, focal neurologic signs and headache, clinical electroencephalographic observations,
War. Med., 1944, 5, 304-314.

45 - FANCHAMPS A.,
Rôle des médiateurs chimiques dans la douleur migraineuse. Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg. Edit. Sandoz, Paris, 1974, 15-28.

46 - FANCHAMPS A.,
Bases pharmacodynamiques du traitement de la migraine. Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg, Edit. Sandoz, Paris, 1974, 55-72.

47 - FISCHGOLD H., HAZEMANN P. et GUELFI J.,
L'E.E.G. dans la Migraine. Les Céphalées Vasculaires.
Symposium de Saint-Germain-en-Laye, Oct. 1966, Edit. Sandoz, Paris, 1967, 41-50.

48 - FONTAN M. et coll.,
Remarques sur le dosage de la sérotoninémie et de l'acide 5-hydroxy-indolacétique urinaire ; considérations critiques dans les migraines. Migraines et Céphalées.
Colloque de Lille, Edit. Sandoz, Paris, 1970,45-66.

49 - FONTAN M. et GOUDEMAND M.,
Anti-sérotonines et migraines. Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg. Edit. Sandoz, Paris, 1974, 89-110.

50 - FRIEDMAN A.P.,
Migraine Headaches.
J.A.M.A., 1972, 222, n°11, 1399-1402, 11 XII.

51 - GASTAUT H.,
Le choix d'un médicament antiépileptique.
Concours Médical, 1975, 9, 1430-1436.

52 - GASTAUT H.,
Propriétés anti-épileptiques exceptionnelles d'une benzodiazépine nouvelle, le Ro 05-4023.
La Vie Médicale, 1970, 38, 5175-5188.

53 - GASTAUT H.,
Introduction et Conclusion (Symposium sur l'activité antiépileptique d'une nouvelle benzodiazépine, le Ro 05-4023. Marseille, avril 1972).
Sem. Hôp. Paris (Thér.), 1973, (N° h.s.)(10-20 Juillet) 5-6 et 75-76.

54 - GAUTHIER A.P., ZAFIROPOULO A., SARLES H.,
Migraines et céphalées vaso-motrices allergodépendantes.
Les céphalées vasculaires.
Editions Sandoz. Symposium de Saint-Germain-en-Laye, Paris, 1967, Oct. 1966, 193-214.

55 - GERAUD J. et GUIRAUD B.,
Les manifestations neurologiques dans les migraines.
Migraines et Céphalées.
Colloque de Toulouse. Edit. Sandoz, Paris, 1971, 13-21.

56 - GIARDINI M. et GUARESCHI-CAZZULLO A.,
Expérimentation clinique du clonazépam (Ro 05-4023) en pédiatrie.
Sem. Hôp. Paris (Thér.), 1973 (N° h.s.)(10-20 Juillet), 61-63.

57 - GOODELL H.,
Thirty years of headache research in the laboratory of the late Dr. Harold G. WOLFF.
Headache, 1967, 4, 158-171.

58 - GUIHARD J.,
La migraine de l'enfant.
G.M. de France, 1973, 9, 1451-1454.

59 - HEDRI A.,
Rivotril bei Migräne.
Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS), 1975 - 33, 1062-1063.

60 - HENRY P., SEILHEAN A. et BERGOUIGNAN M.,
Mécanisme humoraux de la migraine et action de l'oxypertine. Migraines et Céphalées.
Colloque de Lille. Edit. Sandoz, Paris, 1970,91-98.

61 - HENRY P., MICHELET F.X., LOISEAU P. et ARNE G.,
La névralgie sous-orbitaire. Migraines et Céphalées.
Colloque de Marseille. Edit. Sandoz, Paris, 1972, 51-60.

62 - HENRY P., GEISSMANN C., SEILHEAN A. et CONCHOU J.,
Les céphalées névrotiques (à l'exclusion des céphalées dépressives). Migraines et Céphalées.
Colloque de Bordeaux. Edit. Sandoz, Paris,1973, 29-42.

63 - HENRY P. et SEILHEAN A.,
Utilisation thérapeutique du L 6257 dans les céphalées migraineuses.
Sem. Hôp. Paris, (Thér.), 1975, 7-8 - 387-389.

64 - HILLEMAND B.,
Migraine et appareil hépato-bilio-digestif.
Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, (7), 447-460.

65 - HILTON B.P., CUMINGS J.N.,
5-hydroxytryptamine levels and platelet aggregation responses in subjects with acute migraine headache.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 1972, 35,505-509.

66 - HOCKADAY T.D.R.,
Changes in reproductive hormones and migraine in women.
Migraine Trust, mars 1974.

67 - HORTON B.T., et Coll.,
Histaminic cephalgia : differential diagnosis and treatment.
Proc.Staff - Freet Mayo Clin., 1956, 31, 325.

68 - KANGASNIEMI P., SONNINEN V., RINNE U.K.,
Excretion of free and conjugated 5-HIAA and VMA in urine and concentration of 5-HIAA and HVA in CSF during migraine attacks and free intervals.
Headache, 1972, 12, 62-65.

69 - KANGASNIEMI P., RIEKKNEN P., RINNE U.K.,
Kallikrein like esterase and peptidase actvities in CSF during migraine attacks and free intervals.
Headache, 1972, 12, 66-68.

70 - LANCE J.W.,
The mechanism and management of headache.
London, Butterworth, 1969.

71 - LAZORTHES G.,
La douleur vasculaire temporo-maxilaire et la migraine. La pathogénie des douleurs vasculaires céphaliques. Migraines et Céphalées.
Colloque de Toulouse, Edit. Sandoz, Paris, 1971, 39-43.

72 - LEAO A.A.P., MORISON R.S.,
Propagation of spreading cortical depression.
J. Neurophysiol., 1945, 8, 33.

73 - LEBOULANGER J.,
Un nouvel anti-épileptique d'action polyvalente : Le Ro 5-4023 ou clonazépam.
La Nouvelle Presse Médicale, 1973, 6, 377-379.

74 - LECHAT P., BOISMARE F., STREICHENBERGER G. et D'ARMAGNAC J.,
Evaluation expérimentale des propriétés anti-épileptiques d'une nouvelle benzodiazépine : le Ro 5-4023.
Thérapie, 1970, 5, 893-905.

75 - LENNOX W.G. von STORCH T.J.C.,
The industrial and familial coincidence of migraine and epilepsy,
Trans. Am. Neurol. Assoc., 1938, 64, 215-217.

76 - LHERMITTE F.,
Neurophysiologie de la douleur. Dictionnaire de la douleur (Préface).
Editions Roussel, Paris, 1974.

77 - LOISEAU P., HENRY P.,
Notre expérience d'un nouvel antiépileptique : le Rivotril.
Bordeaux Méd., 1972, 5, 15, 1918.

78 - LOISEAU P., BRACHET-LIERMAIN A. et HENRY P.,
Utilité pratique du dosage des anti-épileptiques.
Rev. du Prat., 1975, 59, 4735-4740.

79 - LOISY Cl. et ARNAUD J.,
Les résultats thérapeutiques de la cure thermale des migraines. Migraines et Céphalées.
Colloque de Lyon. Edit. Sandoz, Paris, 1970, 89-94.

80 - LUNDBERG P.,
Lancet, 1966, 7435, 495.

81 - MAIER H.W.,
L'ergotamine, inhibiteur du sympathique étudié en clinique comme moyen d'exploration et comme agent thérapeutique.
Revue Neurologique, 1926, 33, 1104-1108.

82 - MALVEA B.P., GWON M.N., GRAHAM J.R.,
Propranolol prophylaxis of migraine.
Headache, 1973, 12, (4), 163-167.

83 - MARTY P.,
Les céphalalgies.
Enc. Méd. Chir. Psychiatrie, 1955, 37480 G 10.

84 - MASSON M. et DEHEN H.,
Migraine et algies vasculaires de la face.
Cahiers Intégrés de Médecine (Neurologie), 1975, 134, 92-98.

85 - MATRAY F. et MOREAU J.,
Le dosage de la sérotonine plasmatique libre ; considérations critiques et résultats préliminaires.
Migraines et Céphalées.
Colloque de Lille, Edit. Sandoz, Paris, 1970, 31-35.

86 - MENDIZABAL E.A. et RUGIERO M.S.,
Traitement de la névralgie essentielle du trijumeau par le clonazépam.
Communication présentée au XVème Congrès de Neurologie en Argentine-Mendoza Nov. 1974 ; présentée au VIIème Symposium de Neurologie de Buenos-Aires, Oct./Nov.1974. Document non encore publié.

87 - MOLLIER J.P.,
Les migraines sur terrain allergique.
J. Méd. Lyon, 1973, 54, 1417-1450.

88 - MOUREN P., TATOSSIAN A. et SOUBEYRAND J.,
Aspects psychologiques des algies faciales. Migraines et Céphalées.
Colloque de Marseille, Edit. Sandoz, Paris, 1972, 91-98.

89 - NADER S., TULLOCH B., BLAIR C., VYDELINGUM N., FRASER T.R.,
Is prolactine involved in precipitating migraine ?
The Lancet, 1974, 7871, 17-19.

90 - NEGRIN P., RAVENNA E., et SEMERANO A.,
Propriétés antiépileptiques du Ro 5-4023 per os. Considérations à propos de 40 cas.
Sem. Hôp. Paris (Thér.), 1973, (N°h.s.)(10-20 Juillet), 65-68.

91 - NEUHOLD K., TAESCHLER M.,
Über die Rolle des Serotonin bei dem durch intraperitoneale Injektion von Essigsäure ausgelõten Schmerzphänomen bei der Maus.
Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., 1963, 245, 130-131.

92 - NICK J.,
Les céphalées post-traumatiques tardives. Migraines et Céphalées.
Colloque de Bordeaux, Edit. Sandoz, Paris, 1973, 59-74.

93 - NICK J.,
Discussions. Migraines et Céphalées.
Colloque de Bordeaux. Edit. Sandoz, Paris, 1973, 51-56.

94 - NICK J.,
Les limites de la migraine.
La Nouvelle Presse Médicale, 27 avril 1974, 17, 1087-1093.

95 - NIELSEN K.C., OWMANN Ch.,
Contractile response and amine receptor mechanism in isolated middle cerebral artery of the cat.
Brain Res., 1971, 27, 33.

96 - NIELSEN K.C., OWMAN Ch., SPORRONG B.,
Ultrastructure of the autonomic innervation in the main pial arteries of rats and cats.
Brain Res., 1971, 27, 25.

97 - NOTE TECHNIQUE, destinées aux PHARMACIENS DES HOPITAUX, 1 vol., RIVOTRIL-ROCHE Anti-épileptique, Edit. Roche, Paris, 1973.

98 - O'BRIEN M.D.,
Cerebral blood flow changes in migraine.
Headache, 1971, 10, 130-143.

99 - O'BRIEN M.D.,
The relationship between aura symptoms and cerebral blood flow changes in the prodrome of migraine.
Proceedings of the International Headache Symposium, Elsinore, Denmark, 16-18th May 1971, D.J. Dalessio, T. Dalsgaard-Nielsen; S. Diamond, Ed. 141-143.

100 - OLLER-DAURELLA L.,
Expérimentation du Ro 05-4023 dans le traitement aigu et chronique des différentes crises épileptiques.
Sem. Hôp. Paris, 1973, (N° h.s.)(10-20 Juillet) 69-73.

101 - PASTEUR VALLERY-RADOT L., HAMBURGER J.,
Les migraines. Etude pathogénique, clinique et thérapeutique.
Masson Editeur Paris, 1935, 118-132.

102 - PEPIN B. et FABIANI J.M.,
Justification d'abandon définitif d'un traitement par le clonazépam.
Sem. Thér. Paris (Thér.), 1973, (N°h.s.)(10-20 juillet), 49-51.

103 - PERRAULT M.,
Migraines sévères, IMAO et méthysergide.
Progrès Med., 1963, 91, 11, 413-422.

104 - PERRAULT M., SIMON P.,
La mono-amine-oxydase et ses inhibiteurs.
Rev. Prat., 1964, 14, 3, 329-346.

105 - PERRAULT M. et DRY J.,
Essais hormonaux dans le traitement de la migraine et des états frontières.
Revue du Praticien, 1975, 5, 332-334.

106 - PERRAULT M. et DRY J.,
Les traitements anti-aminiques des migraines.
Revue du Prat., 1975, 5, 377-383.

107 - PLUVINAGE R.,
Dictionnaire de la migraine. 1 vol. Introduction.
Edit. Sandoz, Paris, 1969.

108 - PLUVINAGE R.,
Discussion. Migraines et Céphalées.
Colloque de Lyon, Edit. Sandoz, Paris, 1970,26-28.

109 - PLUVINAGE R.,
Le traitement des migraines et des céphalées par les médicaments "antaminiques". Migraines et Céphalées.
Colloque de Lille. Edit. Sandoz, Paris, 1970,67-73.

110 - PLUVINAGE R.,
Utilisation et résultats cliniques des anti-migraineux. Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg, Edit. Sandoz, Paris, 1974, 73-88.

111 - POIRE R. et ROYER J.,
Etude électrographique expérimentale comparée des propriétés antiépileptiques d'un nouveau dérivé des benzodiazépines, le Ro 5-4023.
Revue Neurologique, 1969, 120 (6), 408-410.

112 - POIRE R. et BECK L.,
Etude électrographique expérimentale comparative des propriétés antiépileptiques du clonazépam (Ro 5-4023), nouveau dérivé des benzodiazépines.
Sem. Hôp. Paris (Thér.), 1973 (n°h.s.)(10-20 juillet) 7-20.

113 - QUARTI C. et RENAUD J.,
Neuropsychologie de la douleur. 1 vol.
Hermann, éditeurs des sciences et des arts, Paris, 1972.

114 - RANDALL L.O., SCHALLEK W., STERNBACH L.H. et NING R.Y.,
Chemistry and Pharmacology of the 1,4-Benzodiazepines. Psychopharmacological Agents. Vol. III, 1974, 6, 175-275.

115 - RASCOL A., DAVID J. et LAYANI M.,
L'oxétorone dans le traitement de fond de la maladie migraineuse.
Médecine praticienne, 1975, 604.

116 - RASCOL A. et MANELFE C.,
Les migraines au cours d'affections neurologiques et le problème des explorations complémentaires chez les migraineux. Migraines et Céphalées.
Colloque de Toulouse. Edit. Sandoz, Paris, 1971, 23-31.

117 - RASCOL A. et LAYANI M.,
Le pindolol dans le traitement des algies crânio-faciales (premiers résultats). Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg. Edit. Sandoz, Paris, 1974, 151-155.

118 - RIBAUT L., GREZES-RUEFF Ch.,
Migraines et épilepsie (ressemblances et dissemblances). Migraines et Céphalées.
Colloque de Toulouse. Edit. Sandoz, Paris, 1971, 83-96.

119 - RICOU P.,
Diagnostic des céphalées.
Suppl. Vie Médicale, 1973, (4) 27.

120 - RIVOTRIL (ROCHE).,
Anti-épileptique spécifique actif sur toutes les formes d'épilepsie. 1 vol.
Edit. Roche, Paris, 1972.

121 - ROGER H. et J.,
L'électroencéphalogramme dans les migraines.
Rev. Oto-neuro-ophtalmol., 1949, 8, 457-464.

122 - ROZENBAUM H.,
Les contraceptifs oraux... Cent questions.
Edité par les Créations ELBE, Paris, 1971.

122 bis - SCHALLEK W., SCHLOSSER W. et RANDALL L.O.,
Recent developments in the Pharmacology of the Benzodiazepines.
Advances in Pharmacology and Chemotheraphy, 1972, 10, 119-163.

123 -SCHÄR J.,
Expérience du BC 105 (pizotifène) dans le traitement de la migraine. Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg.
Edit. Sandoz, Paris, 1974, 139-143.

124 - SCHELLERT P.,
Indications de la monothérapie par le clonazépam.
Sem. Hôp. Paris (Thér.), 1973 (N°h.s.)(10-20 Juillet), 45-46.

125 - SCHMIDT R.,
L'influence de la caféine sur l'absorption de l'ergotamine. Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg. Edit. Sandoz, Paris, 1974, 145-149.

126 - SCHWARTZ J.,
Les problèmes pharmacologiques posés par la crise migraineuse. Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg. Edit. Sandoz, Paris, 1974, 29-36.

127 - SEILHEAN A.,
Les facteurs psychogènes dans les céphalées vasculaires, en particulier migraineuses. Migraines et Céphalées.
Colloque de Bordeaux. Edit. Sandoz, Paris, 1973, 43-50.

128 - SEGUR G.,
La migraine. Etude historique et considérations statistiques.
Thèse Médecine, Paris, 1959.

129 - SERRATRICE G., RASCOL A., GASTAUT J.L. et LAYANI M.,
Algies vasculaires de la face (classification - problèmes généraux). Migraines et Céphaléee.
Colloque de Marseille. Edit. Sandoz, Paris, 1972, 15-34.

130 - SERRATRICE G. et CREMIEUX G.,
Céphalées psychogènes, migraines et IMAO. Migraines et Céphalées.
Colloque de Bordeaux. Edit. Sandoz. Paris, 1973, 97-101.

131 - SERRATRICE G., GASTAUT J.L. et GODDE J.L.,
Algies crânio-faciales provoquées par des agents pharmacodynamiques. Migraines et Céphalées.
Colloque de Strasbourg. Edit. Sandoz,Paris,1974,37-47.

132 - SERRATRICE G., ACQUAVIVA P., GASTAUT J.A.,
Migraine et épilepsie.
Jour. Méd. Montpellier, 1973, 8, 37-45.

133 - SICUTERI F.,
Rôle de la sérotonine et des kinines dans la pathogénie de la crise migraineuse. Les Céphalées Vasculaires.
Symposium de Saint-Germain-en-Laye, Oct.66, Edit. Sandoz, Paris, 1967, 15-32.

134 - SICUTERI F.,
Prophylactic and therapeutic properties of Methyl-Lysergic Acid Butanolamide in Migraine.
Int. Arch. Allergy, 1959, 15, 300-307.

135 - SICUTERI F.,
The ingestion of serotonin precursors (L-5-hydroxytryptophan and L-tryptophan) improves migraine headache.
Headache, 1973, 13, 19-22.

136 - SKINHØJ E.,
Hemodynamic Studies Within the Brain during Migraine.
Arch. Neurol., 1973, 29, 95-98.

137 - SKINHØJ E.,
The value of regional cerebral blood flow studies in migraine research.
Proceedings of the International Headache Symposium, Elsinore, Denmark, 16-18th May 1971, D.J. Dalessio T. Dalsgaard-Nielsen, S. Diamond, Ed., 201-203.

138 - SKINHØJ E., PAULSON O.B.,
Regional blood flow in internal carotid distribution during migraine attack.
Br. Med. J., 1969, 3, 569-570.

139 - SOLOMON H.C., HARRIS S.C., HUNT W.,
United States Naval Med. Bul., 1942, 41, 1310.

140 - SOMERVILLE B.W.,
The role of estradiol with drawal in the etiology of menstrual migraine.
Neurology, 1972, 22, 355-365.

141 - STRAUSS H., SELINSKY H.,
Electroencephalographic findings in patients with migrainous syndrome.
Trans. Am. Neurol. Ass., 1941, 67, 205-208.

142 - TOURNILHAC M. et DORDAIN G.,
Traitement des douleurs fulgurantes par le clonazépam.
La Nouvelle Presse Médicale, 1974, 34, 2187.

143 - TOUSCH C.,
Epuisement d'effet au cours du traitement par le clonazépam.
Sem. Hôp. Paris (Thér.), 1973, (N°h.s.)(10-20 Juillet), 53-57.

144 - TRIDON P. et WEBER M.,
Conduite du traitement des états de mal épileptiques par le Ro 05-4023 (clonazépam).
Sem. Hôp. Paris (Thér.), 1973 (N°h.s.)(10-20 Juillet); 29-31.

145 - TSENG T.C. et WANG S.C.,
Locus of Central Depressant Action of Some Benzodiazepine Analogues.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1971, 137 (2), 526-531.

146 - VAUGHAN W.T.,
Allergic migraine.
J.A.M.A., 1927, 88, 138.

147 - VAUGHAN W.T. et PIPES D.M.,
Is there a correlation between food disliked and food allergy ?
J. Allergy, 1937, 8, 257.

148 - VAZQUEZ de NEGROTTO O., DALMAS J.F. et de NEGROTTO J.F.,
Névralgie du trijumeau traitée par le Rivotril,1975,
Document encore non publié.

149 - VERCELLETTO P., FEVE J.R. et CHARBONNEL A.,
Le traitement des migraines par le L. 6.257.
Archives Médicales de l'Ouest, 1974, 10, 739-742.

150 - VERMEIL G. et BOIS E.,
Distribution familiale de la migraine chez l'enfant.
Migraines et Céphalées.
Colloque de Lyon. Edit. Sandoz, Paris, 1970, 35-40.

151 - VUILLON-CACCIUTTOLO G., ISSAUTIER G. et NAQUET R.,
Etude neurophysiologique du Ro 05-4023.
C.R. Soc. Biol., 1970, 164 (3), 572-576.

152 - WATERS W.E.,
Controlled clinical trial of ergotamine tartrate.
Brit. Med. J., 1970, 325-327.

153 - WEBER R.B., REINMUTH O.,
The treatment of migraine with propranolol.
Neurology (Minneap.), 1972, 22, 366-369.

154 - WEIL A.A.,
EEG findings in a certain type of psychosomatic headache : dysrythmic migraine, Electroencephal. Clin. Neurophysiol., 1952, 4, 181-186.

155 - WOLFROMM R., BERNARD J.C., LANGE R.,
La composante allergique des céphalées vasculaires.
Migraines et Céphalées.
Colloque de Saint-Germain-en-Laye, octobre 1966, Paris, Sandoz Editions, 1967.

156 - WOLFF H.G.,
Headache and other head pain.
I vol., New-York, Oxford University Press., 1963, et 1948.

--oOo--

Editions BERGERET, 71/73, rue Leyteire-33000-BORDEAUX-Tél.(56)91.12.5

ADDITIF

- BERDE B.,
Recent progress in the elucidation of the mecanism of action of ergot compounds used in migraine therapig.
Med. J. Aust. 1972, 2, (spécial suppl.) 15-26.

- SANDLER M.,
Migraine : a pulmonary disease?
Lancet, 1972, 1, 618-619.

- STOLL A. et HOFMANN A.,
Die Dihydroderivate der natuclichen linksdehendlen Mutterkornalkaloïde. H.E.I.
Chim. Acta., 1943, 26, 2070-2082.

- WILKINSON M., NEYLAN C., ROWSELL A.R.,
Clonidine in the treatment of migraine at the city migraine clinic in patients selected with tyramine.
Proceedings of the International Headache Symposium, Elsinore, Denmark, May 1971, Dalessio, Dalsgaard, Nielsen, Diamond Edit., 219-221.

--oOo--

EDITIONS BERGERET - 71-73,rue Leyteire.33000 Bordeaux.Tél.(56)91.12.59